

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

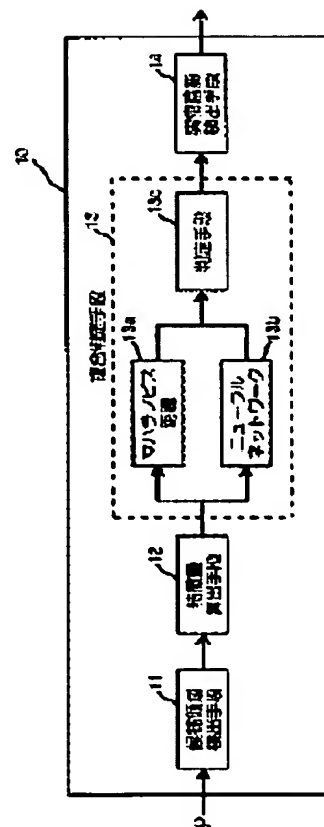
METHOD AND DETECTOR FOR DETECTING ABNORMAL SHADOW CANDIDATE

Patent number: JP2002074325
Publication date: 2002-03-15
Inventor: TAKEO HIDEYA
Applicant: FUJI PHOTO FILM CO LTD
Classification:
 - International: G06T1/00; A61B6/00; G06T7/00; H04N7/18
 - european:
Application number: JP20000263641 20000831
Priority number(s):

Abstract of JP2002074325

PROBLEM TO BE SOLVED: To improve detection precision much more and to precisely detect a desired abnormal shadow as an abnormal shadow candidate with regard to a method for detecting the desired abnormal shadow in the candidate area of the abnormal shadow detected by an iris filter processing and the like.

SOLUTION: A candidate area detecting means 11 inputs picture data P of an object and detects the candidate area included in picture data P. A feature quantity calculation means 12 calculates the feature quantity of the candidate area. An evaluation value calculating means 13a using a Mahalanobis distance and an evaluation value calculation means 13b using a neural network each calculate evaluation values from the feature quantity. A judgment means 13c complexly judges whether the candidate area is malignant or not based on the reliability of the two evaluation values. An abnormal shadow detection means 14 detects only the candidate area judged to be malignant as the final abnormal shadow candidate.



Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-74325

(P2002-74325A)

(43) 公開日 平成14年3月15日 (2002.3.15)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 6 T 1/00	2 9 0	G 0 6 T 1/00	2 9 0 A 4 C 0 9 3
A 6 1 B 6/00		7/00	3 5 0 A 5 B 0 5 7
G 0 6 T 7/00	3 5 0		3 5 0 C 5 C 0 5 4
		H 0 4 N 7/18	K 5 L 0 9 6
H 0 4 N 7/18		A 6 1 B 6/00	3 5 0 D
審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 14 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-263641 (P2000-263641)

(22) 出願日 平成12年8月31日 (2000.8.31)

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 武尾 英哉

神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富

士写真フイルム株式会社内

(74) 代理人 100073184

弁理士 柳田 征史 (外1名)

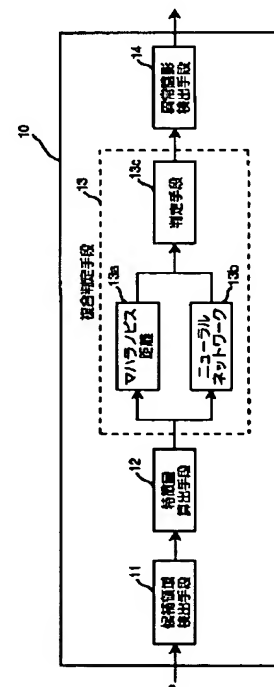
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 異常陰影候補検出方法および装置

(57) 【要約】

【課題】 アイリスフィルタ処理等で検出された異常陰影の候補領域のうち所望の異常陰影を検出する方法において、検出精度をさらに向上させ、より正確に所望の異常陰影を異常陰影候補として検出する。

【解決手段】 候補領域検出手段11が被写体の画像データPを入力し画像データPに含まれる候補領域を検出し、特徴量算出手段12がその候補領域の特徴量を算出し、マハラノビス距離を用いる評価値算出手段13aおよびニューラルネットワークを用いる評価値算出手段13bがこの特徴量から各々評価値を算出し、判定手段13cがこの2つの評価値の信頼度に基づいて候補領域が悪性であるか否かを複合的に判定し、異常陰影検出手段14が悪性であると判定された候補領域のみを最終的な異常陰影候補として検出する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて該画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出方法において、
前記画像信号に基づいて、前記放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出し、
該候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複数の判定手法を用いて複合判定し、
前記所望の異常陰影であると判定された前記候補領域のみを異常陰影候補として検出することを特徴とする異常陰影候補検出方法。

【請求項2】 被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて該画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出方法において、
前記画像信号に基づいて、前記放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出し、
該候補領域の特徴量を算出し、
該特徴量に基づいて、複数の判定手法により前記候補領域の評価値を各手法毎に算出し、
該評価値の信頼度に基づいて前記候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複合判定し、
前記所望の異常陰影であると判定された前記候補領域のみを異常陰影候補として検出することを特徴とする異常陰影候補検出方法。

【請求項3】 被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて該画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出装置において、
前記画像信号に基づいて、前記放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出する候補領域検出手段と、
該候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複数の判定手法を用いて複合判定する複合判定手段と、
該複合判定手段により前記所望の異常陰影であると判定された前記候補領域のみを異常陰影候補として検出する異常陰影候補検出手段とを備えたことを特徴とする異常陰影候補検出装置。

【請求項4】 前記候補領域の特徴量を算出する特徴量算出手段をさらに備え、
前記複合判定手段が、前記特徴量に基づいて前記候補領域の評価値を各手法毎に算出し、該評価値の信頼度に基づいて前記候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複合判定することを特徴とする請求項3記載の異常陰影候補検出装置。

【請求項5】 前記複数の判定手法のうちの1つが、マハラノビス距離に基づく判定手法であることを特徴とする請求項3または4記載の異常陰影候補検出装置。

【請求項6】 前記複数の判定手法のうちの1つが、ニューラルネットワークに基づく判定手法であることを特徴とする請求項3または4記載の異常陰影候補検出装置。

【請求項7】 前記複数の判定手法が、マハラノビス距

離に基づく判定手法とニューラルネットワークに基づく判定手法との組合せであることを特徴とする請求項3または4記載の異常陰影候補検出装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は、放射線画像における腫瘍陰影や微小石灰化陰影等に代表される、異常陰影候補の検出方法および装置に関し、詳細には、異常陰影候補の検出精度の改良に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来より、医療分野においては、被写体の放射線画像を用いて病変部を発見し、またその病変部の状態を観察して、疾病の有無や進行状況の診断を行うことが一般的に行なわれている。そして、この放射線画像の読影は観察者の経験や画像読影能力の高低によって左右され、必ずしも客観的なものとはいえなかった。

【0003】 例えば、乳癌の検査を目的として撮影されたマンモグラフィ（またはマンモグラム：乳房を被写体とした診断用放射線画像）においては、その画像から癌化部分の特徴の一つである腫瘍陰影や微小石灰化陰影等の異常陰影を抽出することが必要であるが、観察者によっては必ずしも的確にその異常陰影の範囲を指定できるとは限らない。このため、観察者の技量に依存せず、腫瘍陰影や微小石灰化陰影を始めとする異常陰影を的確に検出することが求められている。

【0004】 この要望に応えるものとして、計算機処理を用いて異常陰影候補を自動的に検出するようにした計算機支援画像診断（CADM: Computer Aided Diagnosis of Medical Images）の研究が最近進んでいる。

【0005】 すなわち、CADM技術は、異常陰影の濃度分布の特徴や形態的な特徴に基づいて、異常陰影候補を計算機を用いて自動的に検出するものであり、この異常陰影候補の検出処理としては、主として腫瘍陰影候補を検出するのに適したアイリスフィルタ処理や、主として微小石灰化陰影候補を検出するのに適したモフォロジーフィルタ処理等が提案されている（小畑他「DR画像における腫瘍陰影検出（アイリスフィルタ）」電子情報通信学会論文誌 D-11 Vol. J75-D-11 No. 3 P663~670 1992年3月、「多重構造要素を用いたモフォロジーフィルタによる微小石灰化像の抽出」電子情報通信学会論文誌 D-11 Vol. J75-D-11 No. 7 P1170 ~1176 1992年7月、「モフォロジーの基礎とそのマンモグラム処理への応用」MEDICALIMAGING TECHNOLOGY Vol. 12 No. 1 January 1994等）。

【0006】 アイリスフィルタ処理は、画像信号の濃度勾配の集中度の最大値を表すアイリスフィルタ出力値と所定の閾値とを比較することにより、画像中における乳癌の特徴的形態の一つである腫瘍陰影の候補領域を検出するのに有効な手法として研究されている。なお、対象画像としては、このようなマンモグラフィにおける腫瘍

陰影に限るものではなく、その画像を表す画像信号（温度等）の勾配が集中しているものについては、いかなる画像部分に対しても適用することができる。

【0007】一方、モフォロジーフィルタ処理は、画像信号に対して、検出しようとする微小石灰化陰影よりも大きいサイズの構造要素を用いたモフォロジー演算処理の出力値と所定の閾値とを比較することにより、画像中における乳癌の特征的形態の一つである微小石灰化陰影の候補領域を検出するのに有効な手法として研究されている。

【0008】また、上述したアイリスフィルタ処理やモフォロジーフィルタ処理により得られた異常陰影の候補領域のうち、正常陰影や良性陰影（以下、簡単のため正常陰影と良性陰影とをまとめて非悪性陰影と総称する）を除外し悪性陰影のみを検出するために、検出された候補領域の内部または辺縁の特徴を表す複数の特徴量を用いてその候補領域を判定し、悪性と判定された異常陰影の候補領域のみを異常陰影候補として検出する方法が種々提案されている。

$$D_{mi} = (\vec{x} - \vec{m}_i)^t \Sigma_i^{-1} (\vec{x} - \vec{m}_i) \quad (1)$$

ただし、 Σ_i はパターンクラス（ $i=1$ の正常陰影と $i=2$ の腫瘍陰影とのパターンの別） w_i の共分散行列、すなわち、

$$\Sigma_i = (1/N_i) \sum_{x \in w_i} (\vec{x} - \vec{m}_i) (\vec{x} - \vec{m}_i)^t$$

t は転置ベクトル（横ベクトル）、

\vec{x} は特徴量 x をベクトル表示したもの、すなわち、

$$\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$$

Σ_i^{-1} は Σ_i の逆行列

\vec{m}_i はパターンクラス w_i の平均、すなわち、

$$\vec{m}_i = (1/N_i) \sum_{x \in w_i} \vec{x}$$

式（1）に従って、予め実験的に得られている非悪性陰影を示すパターンクラス（ $i=1$ ）とのマハラノビス距離 D_{m1} 、悪性陰影を示すパターンクラス（ $i=2$ ）とのマハラノビス距離 D_{m2} を算出し、 D_{m1} と D_{m2} とを比較して候補領域が悪性であるか否かを判定する。すなわち、非悪性陰影を示すパターンクラスとのマハラノビス距離 D_{m1} が悪性陰影を示すパターンクラスとのマハラノビス距離 D_{m2} より近い場合、すなわち $D_{m1} < D_{m2}$ の場合は非悪性陰影であり、非悪性陰影を示すパターンクラスとのマハラノビス距離 D_{m1} より悪性陰影を示すパターンクラスとのマハラノビス距離 D_{m2} が近い場合、すなわち $D_{m1} > D_{m2}$ の場合は悪性陰影であると判定し、悪性陰影と判定されたものだけを検出する。

【0012】また、候補領域を判定して悪性陰影のみを検出する別の方法として、階層型ニューラルネットワー

【0009】例えば、アイリスフィルタ処理によって検出された異常陰影の候補領域に対し、候補領域内部の温度ヒストグラムを求め、このヒストグラムに基づく複数の特徴量、すなわち分散値、コントラスト、角モーメント等を算出し、さらに各特徴量を所定の重み付け関数で定義して新たな評価関数値を算出し、算出された評価関数値に基づいて候補領域が悪性陰影であるか否かを判定し、悪性陰影のみを異常陰影候補として検出する方法が提案されている（特開平9-167238参照）。この特徴量には上記の他、候補領域の辺縁の特徴を表すエッジ情報である、分散値、偏り、相関値、モーメント、エントロピーなどを用いることができる。

【0010】また、この評価関数値にはマハラノビス距離を用いることができる。マハラノビス距離とは下記式（1）で定義される D_{mi} を意味し、分布の中心から共分散行列 Σ で表される超楕円体の重み付けで測る距離である。

【0011】

【数1】

ク（NN）による判定方法が提案されている（「乳房X線画像における微小石灰化クラスタの良悪性鑑別」医用画像工学研究会 JAMIT Frontier '99 講演論文集 P.89～93）。NNは、学習用データを入力して学習を行い、その学習結果に基づいて判定を行う。例えば学習用データとして、微小石灰化陰影を含む画像46例（悪性28例、非悪性18例）を使用する。NNの出力値（0.0から1.0の間の実数値）を候補領域の悪性度とし、1.0に近づくほど悪性度が高くなるように学習させる。すなわち、学習用画像に含まれる候補領域の特徴量（石灰化陰影間の距離、石灰化陰影の面積の平均、石灰化陰影の円形度の平均等）を正規化してNNへ入力し、入力された画像が悪性であるか或いは非悪性であるかによって出力値を設定して学習させる。次に、微小石灰化陰影を含む判定用画像の候補領域の特徴量を正規化してNNに入力し、出

力された数値から判定用画像の候補領域の悪性度合いを判定する。例えば、閾値を0.3に設定し、出力値が0.3以上の場合に悪性、0.3未満の場合に非悪性と判定する。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述のような閾値処理による判定方法では、あいまいな判定となってしまう場合がある。すなわち、マハラノビス距離による D_{m1} 、 D_{m2} の値が、例えば $D_{m1}/D_{m2} > 10.0$ または $D_{m1}/D_{m2} < 0.1$ となるなど特徴的な値となれば十分に信頼性のある判定ができるが、中間的な値となった場合には判定の信頼性が低くなる。また、NNによる出力値が0.9以上または0.1以下となるなど特徴的な値となれば信頼性のある判定ができるが、中間的な値となった場合、特にNNによる判定法は信頼性が低いことがわかっている。

【0014】また、候補領域の分布が入り組んでいる場合など、異常陰影の状態によっては効果的な判定方法が異なる。このため、より正確に判定できる方法を選択して判定することが必要である。

【0015】なお、上記においては、検出対象の異常陰影が悪性陰影である場合を例示したが、検出対象の異常陰影は悪性陰影に限るものではなく、悪性および/または良性の陰影を検出する場合もある。

【0016】本発明は、上記事情に鑑み、アイリスフィルタ処理やモフォロジーフィルタ処理等で検出された異常陰影の候補領域のうち所望の異常陰影を異常陰影候補として検出する方法および装置において、検出精度をさらに向上させ、より正確に所望の異常陰影を検出することを可能とした異常陰影候補検出方法および装置を提供することを目的とするものである。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明による異常陰影候補検出方法は、被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出方法において、画像信号に基づいて、放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出し、候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複数の判定手法を用いて複合判定し、所望の異常陰影であると判定された候補領域のみを異常陰影候補として検出することを特徴とするものである。

【0018】また、本発明の異常陰影候補検出方法は、被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出方法において、画像信号に基づいて、放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出し、候補領域の特徴量を算出し、特徴量に基づいて、複数の判定手法により候補領域の評価値を各手法毎に算出し、評価値の信頼度に基づいて候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複合判定し、所望の異常陰影であると判定された候補領域のみを異常陰影候補として検出するものとしてもよい。

【0019】本発明による異常陰影候補検出装置は、被写体の放射線画像を表す画像信号に基づいて画像中の異常陰影候補を検出する異常陰影候補検出装置において、画像信号に基づいて、放射線画像中の異常陰影の候補領域を検出する候補領域検出手段と、候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複数の判定手法を用いて複合判定する複合判定手段と、複合判定手段により所望の異常陰影であると判定された候補領域のみを異常陰影候補として検出する異常陰影候補検出手段とを備えたことを特徴とするものである。

【0020】また、本発明の異常陰影候補検出装置は、候補領域の特徴量を算出する特徴量算出手段をさらに備え、複合判定手段が、特徴量に基づいて候補領域の評価値を各手法毎に算出し、評価値の信頼度に基づいて候補領域が所望の異常陰影であるか否かを複合判定するものとしてもよい。

【0021】ここで、所望の異常陰影とは、悪性の異常陰影および/または良性の異常陰影を意味するものである。

【0022】また「候補領域の特徴量」とは、候補領域の円形度や、候補領域内部の特徴量である分散値、コントラスト、角モーメントや、候補領域の辺縁の特徴量である分散値、偏り、相関値、モーメント、エントロピーなどを示すものである。なお、この他にも種々の特徴量が設定できる。

【0023】また「評価値」とは、異常陰影の候補領域が、悪性陰影であるか非悪性陰影であるかを有為に識別し得る値である。例えば、マハラノビス距離に基づく判定手法では D_{m1}/D_{m2} で示される値（ゆう度比）が評価値に該当し、ニューラルネットワークによる判定手法では出力値が該当する。

【0024】また「評価値の信頼度」とは、各評価値に対して、その評価値から判定し得る判定結果（悪性であるか非悪性であるか）が、どの程度信頼できるかによって定められるものである。すなわち、例えばマハラノビス距離による判定手法においては、評価値（ゆう度比）が10.0以上であれば悪性である可能性が非常に高く、0.1以下であれば非悪性である可能性が非常に高いため、両範囲（信頼区域）内の評価値の信頼度は非常に高い。また、評価値が1～2以上の場合には悪性である可能性が高いため、この範囲内の評価値の信頼度は高いと言えるが上記信頼区域内の信頼度よりは低くなる。また、ニューラルネットワークによる判定手法においては、評価値（出力値）が1.0に近いほど悪性の可能性が高く、0.0に近いほど非悪性の可能性が高いため、評価値が0.9以上であれば悪性である可能性が非常に高く、0.1以下であれば非悪性である可能性が非常に高い。従って、両範囲（信頼区域）内の評価値の信頼度は非常に高いと言える。一方、特にニューラルネットワーク判定では信頼区域外の信頼度は低いことが知られている。

【0025】すなわち、「評価値の信頼度に基づいて複合判定する」とは、各判定手法により算出された評価値の信頼度の高低を参照して、候補領域の悪性または非悪性を判定することを意味するものである。

【0026】なお、上記判定手法による判定の形態は、上記のように悪性と非悪性とを区別して判定する形態の他、悪性または良性の異常陰影、或いは、正常陰影を区別して判定する形態も可能である。

【0027】上記複数の判定手法のうちの1つとして、マハラノビス距離に基づく判定手法、あるいはニューラルネットワークに基づく判定手法を用いることができる。

【0028】さらに、上記複数の判定手法として、マハラノビス距離に基づく判定手法とニューラルネットワークに基づく判定手法とを組合せた手法を用いることができる。

【0029】

【発明の効果】上記のように構成された本発明の異常陰影候補検出方法および装置によれば、複数の判定手法を用いて判定するから、候補領域の状態に拘らず、その候補領域が所望の異常陰影であるか否かをより精度高く判定することが可能となり、所望の異常陰影を異常陰影候補として検出する際の検出精度をさらに向上させることができる。

【0030】

【発明の実施の形態】以下、本発明の異常陰影候補検出方法および装置の実施の形態を図面に基づいて説明する。図1は、本発明における異常陰影候補検出方法を実施する異常陰影候補検出装置の具体的な実施形態を示す図である。

【0031】異常陰影候補検出装置10には、画像読取装置等から入力された被写体の画像データPに基づいて画像中の異常陰影の候補領域（以下、簡単のため単に候補領域という）を検出する候補領域検出手段11と、検出した候補領域の特徴量を算出する特徴量算出手段12と、特徴量からマハラノビス距離を用いて評価値を算出する評価値算出手段13aと、特徴量からニューラルネットワークを用いて評価値を算出する評価値算出手段13bと、算出された複数の評価値の信頼度に基づいて候補領域が悪性であるか否かを判定する判定手段13cと、検出された候補領域のうち、悪性と判定された候補領域のみを異常陰影候補として検出する異常陰影検出手段14とが備えられる。上記評価値算出手段13a、13bと、判定手段13cとで複合判定手段13が構成されている。

【0032】次に、以上のように構成された本実施形態の異常陰影候補検出装置の作用（検出方法）について説明する。

【0033】異常陰影候補検出装置10には、画像読取装置等から被写体の画像データPが入力される。候補領域

検出手段11が画像データPに含まれる候補領域を検出し、特徴量算出手段12がその候補領域の特徴量として9つの特徴量を算出する。次に、マハラノビス距離を用いる評価値算出手段13aとニューラルネットワークを用いる評価値算出手段13bが9つの特徴量から各々評価値を算出し、判定手段13cがこの2種類の評価値の信頼度から、予め定められた所定のルールに従って候補領域の判定を行い、異常陰影検出手段14が最終的に悪性と判定された候補領域のみを異常陰影候補として検出する。以下に、その詳細を説明する。

【0034】乳房を撮影した放射線画像であるマンモグラフィP（図2（1）参照）が候補領域検出手段11に入力されると、候補領域検出手段11は、このマンモグラフィに対してアイリスフィルタ処理を施し腫瘤陰影の候補領域を検出する。

【0035】例えば、X線フィルム上における放射線画像（高濃度高信号レベルの画像信号で表される画像）において、腫瘤陰影部分は周囲の画像部分に比べて濃度値（画像信号値）が僅かに低いことが知られており、腫瘤陰影の内部においては、略円形の周縁部から中心部に向うにしたがって濃度値が低くなるという濃度値の勾配が認められる。したがって腫瘤陰影においては、局所的な濃度値の勾配が認められ、その勾配線は腫瘤の中心方向に集中する。

【0036】アイリスフィルタは、この濃度値に代表される画像信号の勾配を勾配ベクトルとして算出し、その勾配ベクトルの集中度を出力するものであり、アイリスフィルタ処理とはこの勾配ベクトルの集中度を基に腫瘤陰影を検出するものである。

【0037】以下、図2の乳房を撮影したマンモグラフィを参照して説明する。すなわち、マンモグラフィPに現れた腫瘤陰影P₁内部の任意の画素における勾配ベクトルは図2（2）に示すように腫瘤陰影P₁の中心付近を向くが、血管陰影や乳腺など細長い陰影P₂は図2

（3）に示すように勾配ベクトルが特定の点に集中することはない。このため、局所的に勾配ベクトルの向きの分布を評価し、特定の点に集中している領域を抽出すれば、それが腫瘤陰影P₁の候補領域となる。なお、図2（4）に示すような乳腺等の細長い陰影同士が交差した陰影P₃は、勾配ベクトルが特定の点に集中する傾向があるため擬似的に候補領域となり得る。

【0038】以下にアイリスフィルタ処理の具体的なアルゴリズムを示す。

【0039】まず、対象となる画像を構成する全ての画素について、各画素jごとに下記式（2）に示す計算式に基づいた画像データの勾配ベクトルの向きθを求める。

【0040】

【数2】

$$\theta = \tan^{-1} \frac{(f_3+f_4+f_5+f_6+f_7) - (f_{11}+f_{12}+f_{13}+f_{14}+f_{15})}{(f_1+f_2+f_3+f_{15}+f_{16}) - (f_7+f_8+f_9+f_{10}+f_{11})} \quad (2)$$

ここで $f_1 \sim f_{16}$ は、図3に示すように、その画素 j を中心とした例えば縦5画素×横5画素の大きさのマスクの外周上の画素に対応した濃度値（画像信号値）である。なお、このマスクの大きさは 5×5 のものに限るものでないことはいうまでもない。

【0041】次に、対象となる画像を構成する全ての画

$$C = (1/N) \sum_{j=1}^N \cos \theta_j \quad (3)$$

ここで N は注目画素を中心に半径 R の円内に存在する画素の数、 θ_j は注目画素とその円内の各画素 j とを結ぶ直線と、その各画素 j における上記式（2）で算出された勾配ベクトルとがなす角である（図4参照）。したがって上記式（3）で表される集中度 C が大きな値となるのは、各画素 j の勾配ベクトルの向きが注目画素に集中する場合である。

【0043】ところで、腫瘍陰影 P_1 の近傍の各画素 j の勾配ベクトルは、腫瘍陰影 P_1 のコントラストの大小に拘らず、略その腫瘍陰影の中心部を向くため、上記集中度 C が大きな値をとる注目画素は腫瘍陰影 P_1 の中心部の画素ということができる。一方、血管陰影など細長い陰影 P_2 の陰影は勾配ベクトルの向きが一定方向に偏るため集中度 C の値は小さい。したがって、画像を構成する全ての画素について、それぞれ注目画素に対する上記集中度 C の値を算出し、その集中度 C の値が予め設定された閾値 T を上回るか否かを評価することによって腫瘍陰影 P_1 を検出することができる。すなわち、このフ

$$x = k + n \cos \{2\pi (i-1)/M\} \quad (4)$$

$$y = l + n \sin \{2\pi (i-1)/M\} \quad (5)$$

ただし、 $[x]$ 、 $[y]$ は、 x 、 y を超えない最大の整数である。

【0047】さらに、その放射線上の線上の各線ごとに最大の集中度が得られる画素までの出力値をその方向についての集中度 C_{imax} とし、その集中度 C_{imax} を全ての方向で平均し、この平均値を注目画素についての勾配ベ

$$C_i(n) = \sum_{i=1}^n |(\cos \theta_{i1}) / n|, \quad R_{min} \leq n \leq R_{max} \quad (6)$$

すなわち式（6）は、始点を注目画素とし、終点を R_{min} から R_{max} までの範囲内で変化させて、集中度 $C_i(n)$ を算出するものである。

【0050】ここで R_{min} と R_{max} とは、抽出しようとする腫瘍陰影の半径の最小値と最大値である。

$$C_{imax} = \max_{R_{min} \leq n \leq R_{max}} C_i(n) \quad (7)$$

$$C = (1/32) \sum_{i=1}^{32} C_{imax} \quad (8)$$

ここで式（7）の C_{imax} は、式（6）で得られた放射状

素について、各画素ごとにその画素を注目画素とする勾配ベクトルの集中度 C を次式（3）にしたがって算出する。

【0042】

【数3】

フィルタは通常の差分フィルタに比べて血管や乳腺等の影響を受けにくく、腫瘍陰影 P_1 を効率よく検出できるという特徴を有している。

【0044】さらに実際の処理においては、腫瘍の大きさや形状に左右されない検出力を達成するために、フィルタの大きさと形状とを適応的に変化させる工夫がなされる。図5にそのフィルタを示す。このフィルタは、図4に示すものと異なり、注目画素を中心として $2\pi/M$ 度の角度間隔で隣接する M 種類の方向（図5においては、11.25度ごとの32方向を例示）の放射状の線上の画素のみで上記集中度の評価を行うものである。

【0045】ここで i 番目の線上にあって、かつ注目画素から n 番目の画素の座標 $([x], [y])$ は、注目画素の座標を (k, l) とすれば、下記式（4）、（5）で与えられる。

【0046】

【数4】

クトル群の集中度 C とする。

【0048】具体的には、まず i 番目の放射状の線上において注目画素から n 番目の画素までで得られる集中度 $C_i(n)$ を下記式（6）により求める。

【0049】

【数5】

【0051】次に、勾配ベクトル群の集中度 C を下記式（7）および（8）により計算する。

【0052】

【数6】

の方向線ごとの集中度 $C_i(n)$ の最大値であるから、

注目画素からその集中度 $C_i(n)$ が最大値となる画素までの領域が、その線の方向における腫瘤陰影の領域となる。

【0053】そして全ての放射状の方向線について式(7)の計算をしてその各線上における腫瘤陰影の領域の輪郭(辺縁点)を求め、この各線上における腫瘤陰影の領域の隣接する辺縁点を、直線または非線形曲線で結ぶことにより、腫瘤陰影の候補となり得る候補領域の輪郭を特定することができる。

【0054】そして、式(8)では、この領域内の式(7)で与えられた集中度の最大値 C_{imax} を放射状の方

$$C_i(n) = \frac{1}{n - R_{min} + 1} \sum_{j=R_{min}}^n \cos \theta_{ij}, \quad R_{min} \leq n \leq R_{max} \quad (6')$$

すなわち、式(6')は、抽出しようとする腫瘤陰影の半径の最小値 R_{min} に対応した画素を始点とし、終点を R_{min} から R_{max} までとした範囲内で集中度 $C_i(n)$ を算出するものである。

【0057】特徴量算出手段12は、アイリスフィルタによって検出された候補領域について、その形状、内部または辺縁の特徴量を算出する。

【0058】候補領域の第1の特徴量として、腫瘤陰影の輪郭が円に近い形状であることから、円形度 S_p ($S_{preadness}$)を利用する。図6に示すように、検出された

$$S_p = A' / \pi R^2$$

次に、候補領域内部の特徴量として、以下の3つの特徴量を用いる。すなわち、候補領域の濃度値 S のヒストグラムを作成し、濃度値 S の頻度を $P(S)$ とし、この濃度値 S および頻度 $P(S)$ に基づき、下記式より、分散 var を表す第2の特徴量(10)、コントラスト con を表

$$var = \sum_{S=1}^N \{ (S - \bar{S})^2 \cdot P(S) \} \quad (10)$$

$$con = \sum_{S=1}^N \{ S^2 \cdot P(S) \} \quad (11)$$

$$asm = \sum_{S=1}^N \{ P(S) \}^2 \quad (12)$$

ただし、 \bar{S} は領域内の濃度値 S の平均値、

N は領域内の画素数、をそれぞれ表す。

また、候補領域辺縁の特徴量をIFED(Iris Filter Edge)画像を用いて算出する。以下に、その具体的手法を説明する。図7は候補領域を含む正方形の領域においてIFED画像を形成する際の作用を示す図であり、図8はIFED画像を示す概念図である。

【0061】まず、アイリスフィルタ処理により検出された候補領域、すなわち放射線画像中の乳癌を表す腫瘤陰影 P_1 や擬似異常陰影 P_3 について、その近傍をも含む画像部分を例えば正方形の領域として抽出し、この抽出した正方形領域についてアイリスフィルタ処理を利用した辺縁エッジ画像(IFED画像)を作成する。

【0062】すなわち、アイリスフィルタ処理の式(7)において、注目画素から放射状に伸びる i 番目の線上において集中度 $C_i(n)$ の最大値を与える点の位

向線の全方向(式(8)では32方向の場合を例示)について平均した値を求める。この求められた値がアイリスフィルタ出力値 I であり、この出力値 I を、腫瘤陰影であるか否かを判断するのに適した予め設定した一定の閾値 T と比較し、 $I \geq T$ であればこの注目画素を中心とする領域が候補領域であり、 $I < T$ であれば候補領域ではないと判定し、候補領域のみを検出する。

【0055】なお、前述の集中度 $C_i(n)$ の計算は、式(6)の代わりに下記式(6')を用いてもよい。

【0056】

【数7】

候補領域である腫瘤陰影 P_1 や擬似異常陰影 P_3 について、陰影の面積 A およびその重心 AO を求め、重心 AO を中心とし面積 A と同等の面積を有する半径 R の仮想円を想定し、この仮想円の内部に含まれる候補領域の、面積 A に対する占有率として円形度を算出する。すなわち、仮想円と候補領域とが重なる部分の面積を A' とすると、円形度は下記式(9)で算出される。

【0059】

【数8】

(9)

す第3の特徴量(11)、角モーメント asm を表す第4の特徴量(12)を算出する。

【0060】

【数9】

置を求める。ただし式(6)、(7)においては最大値を与える n の値を R_{min} 以上 R_{max} 以下としているが、この処理ではこの制限を設けない。

【0063】この結果、注目画素が候補領域 P_1 や P_3 の内部にある場合には、図7に示すように、式(7)が最大値を探る時の n は、その i 番目の線が候補領域 P_1 や P_3 の辺縁 B と交差する画素を指示する。例えば、図7の注目画素1については画素 B_1 , B_2 , B_3 , B_4 を指示し、注目画素2については画素 B_2 , B_5 , B_6 , B_7 を指示する。

【0064】一方、注目画素が候補領域 P_1 , P_3 の外部にある場合には、式(7)が最大値を探るのは、その注目画素自身を指示するときである。すなわち、候補領域 P_1 , P_3 の外部にある注目画素3については、注目

画素3自身を指示する場合に式(7)の値が最大となる。

【0065】このように、候補領域を含む正方形領域の全画素について順次注目画素とし、式(7)が最大値を採る画素をカウントしていく。これを図示すると図8に示す模式図のようになる。

【0066】すなわち、候補領域 P_1 や P_3 の外部の画素についてのカウント値は全て「1」となり、候補領域 P_1 や P_3 の内部の画素についてのカウント値はすべて「0」となり、候補領域 P_1 や P_3 の辺縁B上の画素についてのカウント値は全て1以上の値となる画像が得られる。このカウント値の画像をIFED画像と定義する。

【0067】次に、このIFED画像について以下の処理を施して、同時生成行列を作成する。

【0068】すなわち、図9に示すように、候補領域 P_1 、 P_3 の重心点AOを求め、この重心点AOから放射状の線を延ばし、この線上の任意の点を i とし、この線に垂直であって i 点から2画素分だけ離間した点を j とする。

【0069】この i 点のIFED画像におけるカウント値と j 点のカウント値とを図10に示すようなマトリクスにカウントアップする。具体的には、 i 点が候補領域 P_1 、 P_3 の外部にある場合は、 i 点のIFED画像におけるカウント値は「1」であり、そのとき j 点も候補領域 P_1 、 P_3 の外部にあれば j 点のカウント値も「1」となり、この場合図10のマトリクスには、縦方向 i の「1」と横方向 j の「1」とが交差する欄に「1」がカウントされる。

【0070】一方、 i 点が候補領域 P_1 、 P_3 の内部にあり、かつ j 点も候補領域 P_1 、 P_3 の内部にある場合は、 i 点、 j 点ともにカウント値は0であるので、縦方向 i の「0」と横方向 j の「0」とが交差する欄に「1」をカウントする。

【0071】さらに、 i 点が候補領域 P_1 、 P_3 の辺縁Bにあり、 j 点も候補領域 P_1 、 P_3 の辺縁Bにある場合は、例えば i 点のカウント値が「5」で、 j 点のカウント値が「3」である場合は、縦方向 i の「5」と横方向 j の「3」とが交差する欄に「1」をカウントする。

このマトリクスにカウントアップするカウント値は累積するものである。すなわち再度、カウント値が「5」の i 点、カウント値が「3」の j 点を走査した場合には、マトリクスの縦方向 i の「5」と横方向 j の「3」とが交差する欄には元の「1」に「1」を加算した「2」が格納される。

【0072】 i 点は、IFED画像の任意の点であるから、IFED画像の全ての画素が i 点となるように放射状の線を走査し、 i 点をその線上で走査することによってマトリクスを完成させる。このIFED画像のマトリクスを同時生成行列 $P_g(x, y)$ という。

【0073】ここで、候補領域が腫瘍陰影 P_1 である場合は、腫瘍陰影 P_1 の辺縁が略円形であるという腫瘍陰影の形状的特性、および i 点と j 点とは極めて近接しているという事実から、 i 点が辺縁にある(IFED画像のカウント値が1以上の大きな値を有する)場合は、 j 点も辺縁にある(IFED画像のカウント値が1以上の大きな値を有する)可能性が極めて高い。

【0074】一方、候補領域が擬似異常陰影 P_3 である場合は、前述の2本の血管同士の交差部分のように擬似異常陰影 P_3 が円形の辺縁を有するのは極めて希であるため、 i 点と j 点とが近接していても、 i 点が辺縁にあるからといって j 点も辺縁にあるとは限らず、むしろ j 点は辺縁にある可能性は極めて低いことになる。

【0075】したがって、同時生成行列 $P_g(x, y)$ の特性値も、候補領域が腫瘍陰影 P_1 であるか擬似異常陰影 P_3 であるかに応じて明らかに有為差が認められる。この同時生成行列の特性値がエッジ情報であり、このエッジ情報を特徴量として用いる。すなわち、下記式より、同時生成行列についての分散varを表す第5の特徴量(13)、偏りdfe(difference entropy)を表す第6の特徴量(14)、相関値cor(correlation)を表す第7の特徴量(15)、モーメントidm(inversedifference moment)を表す第8の特徴量(16)、エントロピーse(sum entropy)を表す第9の特徴量(17)をそれぞれ求める。

【0076】

【数10】

$$\text{var} = \sum_i \sum_j \{ (i - \mu_x)^2 \cdot P_g(i, j) \} \quad (13)$$

$$\text{dfe} = \sum_k \{ P_{x-y}(k) \cdot \log | P_{x-y}(k) | \} \quad (14)$$

$$\text{cor} = \sum_i \sum_j \{ [i \cdot j \cdot P_g(i, j) - \mu_x \cdot \mu_y] / (\sigma_x \cdot \sigma_y) \} \quad (15)$$

$$\text{idm} = \sum_i \sum_j \{ P_g(i, j) / \{ 1 + (i - j)^2 \} \} \quad (16)$$

$$\text{se} = - \sum_k [P_{x+y}(k) \cdot \log \{ P_{x+y}(k) \}] \quad (17)$$

ただし、

$$\mu_x = \sum_i \{ i \cdot P_x(i) \}, \quad \mu_y = \sum_j \{ j \cdot P_y(j) \}$$

$$P_{x-y}(k) = \sum_i \sum_j P_g(i, j), \quad k = |i - j|$$

$$P_{x+y}(k) = \sum_i \sum_j P_g(i, j), \quad k = i + j$$

$$\sigma_x^2 = \sum_i (i - \mu_x)^2 \cdot P_x(i)$$

$$\sigma_y^2 = \sum_j (j - \mu_y)^2 \cdot P_y(j)$$

$P_x(i)$ は j 方向のプロジェクトン分布

$$P_x(i) = \sum_j P_g(i, j)$$

$P_y(j)$ は i 方向のプロジェクトン分布

$$P_y(j) = \sum_i P_g(i, j)$$

次に、マハラノビス距離を用いた評価値算出手段13aと、階層型ニューラルネットワーク(NN)を用いた評価値算出手段13bにより、上記第1から第9の特徴量を用いて各手法ごとに評価値を算出する。

【0077】マハラノビス距離を用いた評価値算出手段13aでは、下記式(1)により、予め実験的に得られている正常陰影を示すパターンクラス($i=1$)からのマ

ハラノビス距離 D_{m1} と、悪性陰影を示すパターンクラス($i=2$)からのマハラノビス距離 D_{m2} とを算出し、この2種類のマハラノビス距離を用いて評価値を算出する。

【0078】

【数11】

$$D_{mi} = (\vec{x} - \vec{m}_i)^t \Sigma_i^{-1} (\vec{x} - \vec{m}_i) \quad (1)$$

ただし、 Σ_i はパターンクラス ($i=1$ の正常陰影と $i=2$ の腫瘍陰影とのパターンの別) w_i の共分散行列、すなわち、

$$\Sigma_i = (1/N_i) \sum_{x \in w_i} (\vec{x} - \vec{m}_i) (\vec{x} - \vec{m}_i)^t$$

t は転置ベクトル (横ベクトル)、

\vec{x} は特徴量 x をベクトル表示したもの、すなわち、

$$\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$$

Σ_i^{-1} は Σ_i の逆行列

\vec{m}_i はパターンクラス w_i の平均、すなわち、

$$\vec{m}_i = (1/N_i) \sum_{x \in w_i} \vec{x}$$

特徴量算出手段12によって得られた9つの特徴量は、それぞれ上記 x_1 から x_9 に該当し、($x_1, x_2, x_3, \dots, x_9$) という9次元空間を表現する。この9次元のパターン空間上で表現された候補領域のパターンと、予め実験的にまたは統計的に得られた正常陰影のパターンとのマハラノビス距離が D_{m1} であり、同様に悪性陰影のパターンとのマハラノビス距離が D_{m2} である。

【0079】ここで正常陰影のパターン、悪性陰影のパターンとは、予め多数の異常陰影候補について実験的に調査した結果に基づいて設定された、正常陰影ごとまたは悪性陰影ごとのベクトル x で定義されるパターン空間を意味する。例えば、それぞれ、正常陰影とされるものについての上記ベクトル x の平均で形成されるパターンクラス w_1 、悪性陰影とされるものについての上記ベクトル x の平均で形成されるパターンクラス w_2 で示される。

【0080】ここで、候補領域が悪性陰影である場合には、悪性陰影のパターンクラスとのマハラノビス距離が近く、正常陰影のパターンクラスとのマハラノビス距離がばらつくという傾向がある (図11参照)。一方、候補領域が正常陰影である場合には、正常陰影のパターンクラスとのマハラノビス距離が近く、悪性陰影のパターンクラスとのマハラノビス距離がばらつくという傾向があることから、この傾向に従って悪性陰影と正常陰影とを有為に判別し得るゆう度比を算出する。このゆう度比がマハラノビス距離を用いた評価値算出手段13aにより算出される評価値である。

【0081】ゆう度比とは D_{m1}/D_{m2} で表現され、図11の座標平面上における傾きを示す。すなわち、ゆう度比が十分に大きいほど悪性陰影である可能性が高く、十分に小さいほど正常陰影である可能性が高いと判定できる。

【0082】一方、NNを用いた評価値算出手段13bでは、上記9つの特徴量をNNに入力して得られた出力値

が評価値となる (図12参照)。予め学習データにより、NNの出力値が1.0に近いほど悪性陰影である可能性が高く、0.0に近いほど非悪性陰影である可能性が高いと学習させることにより、出力値から悪性陰影か否かの判定を行うことが可能となる。

【0083】判定手段13cは、評価値算出手段13a、13bにより得られた2つの評価値の信頼度に基づき、候補領域が悪性陰影であるか非悪性陰影であるかを判定する。すなわち、マハラノビス距離から算出されたゆう度比とNNの出力値から、その各々の信頼度を考慮し複合的な判定を行なった上で、各候補領域が悪性であるか否かを判定する。以下に詳細を説明する。

【0084】候補領域のゆう度比 D_{m1}/D_{m2} が十分に大きいほど悪性陰影である可能性が高く、十分に小さいほど正常陰影である可能性が高いことから、 $D_{m1}/D_{m2} \geq 10.0$ であれば十分に悪性陰影である可能性が高く、 $D_{m1}/D_{m2} \leq 0.1$ であれば十分に正常陰影である可能性が高いとし、両範囲を信頼区域 (評価値の信頼度が高い区域) と設定する。また、NNの出力値が1.0に近いほど悪性陰影である可能性が高く、0.0に近いほど非悪性陰影である可能性が高いことから、出力値 ≥ 0.9 であれば十分に悪性陰影である可能性が高く、出力値 ≤ 0.1 であれば十分に非悪性陰影である可能性が高いとし、両範囲を信頼区域と設定する。

【0085】候補領域のゆう度比の値が上記の信頼区域内であれば、その値が属する信頼区域の属性 (悪性または非悪性の別) による判定を最終判定とする。例えば、ある候補領域に対するゆう度比が10.5であれば、十分に悪性陰影である可能性が高い信頼区域内に位置するため、この候補領域は悪性陰影であると判定し、ゆう度比が0.05であれば、十分に正常陰影である可能性が高い信頼区域内に位置するため、この候補領域は非悪性陰影であると判定する。

【0086】また、ゆう度比の値が上記の信頼区域外で

あっても、NNの出力値が上記の信頼区域内であれば、NNによる判定結果を最終判定とする。すなわち、ある候補領域に対するNN出力値が0.95であれば、十分に悪性陰影である可能性が高い信頼区域内に位置するため、この候補領域は悪性陰影であると判定し、NN出力値が0.05であれば、十分に非悪性陰影である可能性が高い信頼区域内に位置するため、この候補領域は非悪性陰影であると判定する。また、ゆう度比の値およびNNの出力値がいずれも上記の信頼区間外であった場合には、ゆう度比の閾値を設定して判定する。例えば、ゆう度比が2以上の時に悪性であり、2未満の時に非悪性であるとして閾値による判定を行い、その結果を最終判定結果とする。

【0087】こういった判定方法が信頼度を考慮して複合的に判定する方法であり、その最終的な判定結果から各候補領域が悪性陰影であるか、または非悪性陰影であるかを判定する。

【0088】異常陰影検出手段14は、判定手段13cにより非悪性陰影であると判定された候補領域を排除し、悪性陰影であると判定された候補領域のみを最終的な異常陰影候補として検出する。

【0089】なお、上記実施例では予め2つの判定手法による評価値を算出してから複合判定を行って最終的な判定結果を得たが、必ずしも最初に2つの判定手法による評価値を算出する必要はなく、例えば、最初にゆう度比を算出してゆう度比が上記の信頼区間外であった場合にのみNNによる出力値を算出して判定を行ってもよい。

【0090】また、複数の判定法による複合的な判定は、上記のように第1の判定手法から順に判定して最終的な判定結果を得る方法の他、第1の判定手法および第2の判定手法で各々の評価値とともに各判定手法固有の信頼度を算出し、その信頼度に基づいて、例えば信頼度が所定値以上のものを優先的に用いて最終的な判定結果とする等の方法も可能である。この信頼度は、判定手法自体の信頼度や信頼区間内外の信頼度が各判定手法により異なるため、予め所定のルールを定め、そのルールに従って決定する。

【0091】また、上記実施形態においては、異常陰影が悪性であるか、または非悪性であるかを判定する手法としてマハラノビス距離を用いた第1の判定手法およびNNを用いた第2の判定手法を利用したが、他に単純な特徴量の重み付け加算値による第3の判定手法やファジーを用いた重み付け関数による第4の判定手法等も利用可能である。また、これら4種類の判定手法を種々組合せて判定することも可能である。

【0092】なお、上記実施形態においては、異常陰影候補として悪性陰影のみを検出する形態を例示したが、悪性および／または良性の陰影を異常陰影候補として検出する形態もあり得る。

【0093】なお、本実施の形態の異常陰影候補検出装置においてはアイリスフィルタにより腫瘍陰影候補を検出する処理について説明したが、アイリスフィルタ処理に限らず、モフォロジーフィルタによる微小石灰化陰影候補を検出する処理等、異常陰影を検出するいかなる方法にも適用することもできる。すなわち、本発明における異常陰影の候補領域の検出は、上述したアイリスフィルタを用いる検出方法に限らず、モフォロジーフィルタを用いる検出方法等種々の検出方法を使用し得る。

【0094】また、本実施の形態では9つの特徴量を用いたが、上記9つの特徴量の組合せに限られるものではなく、種々の特徴量を組み合わせて利用することができる。

【0095】また、同時生成行列を作成する際にj点をi点が存在する放射状の線に対して垂直で、かつi点から2画素分だけ離間した点と定義したが（図9参照）、放射状の線との交差角度、i点からの離間画素等については検出対象である腫瘍陰影の大きさ等に応じて適宜変更できるものである。

【0096】なお、本発明はマンモグラフィCADに限られるものではなく、胸部CADや胃がんCAD等、様々な被写体に対して利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態による異常陰影候補検出装置の構成を示す構成図

【図2】アイリスフィルタ処理の作用を示す図

【図3】注目画素jを中心とした縦5画素×横5画素の大きさのマスクを表す図

【図4】注目画素と各画素jにおける勾配ベクトルとがなす角を説明する図

【図5】輪郭形状が適応的に変化するように設定されたアイリスフィルタを示す概念図

【図6】候補領域の面積Aと同等の面積を有する仮想円を示す図

【図7】IFED画像が形成される作用を示す図

【図8】IFED画像を示す概念図

【図9】IFED画像に基づいて同時生成行列を作成する作用を示す図

【図10】同時生成行列を示す図

【図11】マハラノビス距離による判定を説明するための図

【図12】ニューラルネットワークによる判定を説明するための図

【符号の説明】

10 異常陰影候補検出装置

11 候補領域検出手段

12 特徴量算出手段

13 複合判定手段

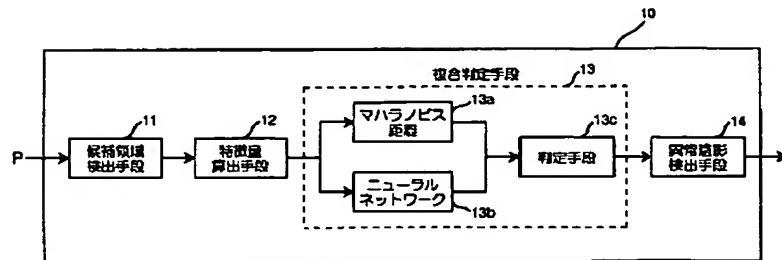
13a 評価値算出手段

13b 評価値算出手段

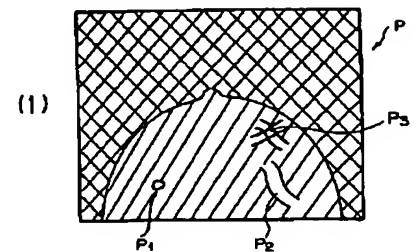
13c 判定手段

14 異常陰影検出手段

【図1】



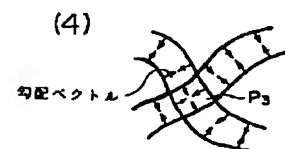
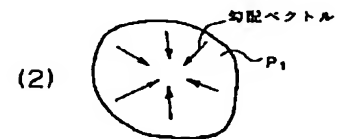
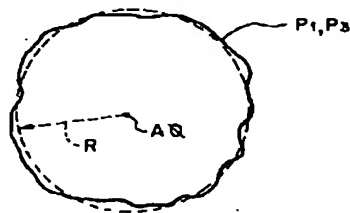
【図2】



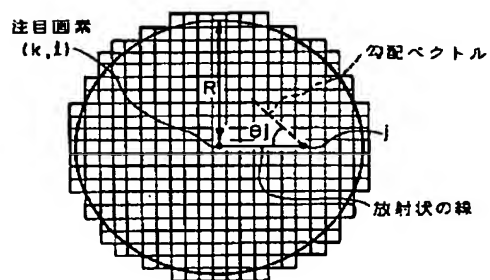
【図3】

f_7	f_8	f_6	f_4	f_3
f_8				f_2
f_9		図素 j		f_1
f_{10}				f_{16}
f_{11}	f_{12}	f_{13}	f_{14}	f_{15}

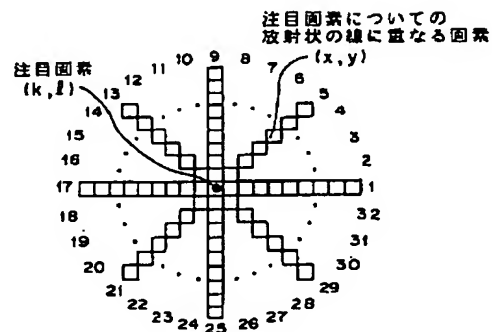
【図6】



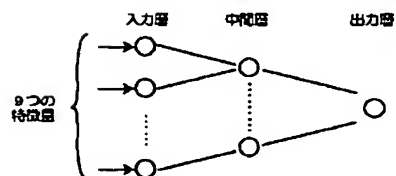
【図4】



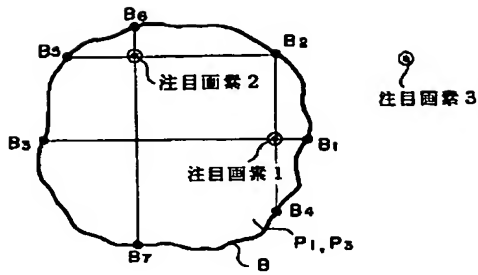
【図5】



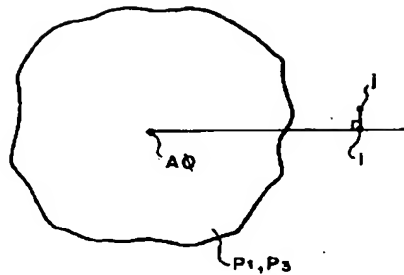
【図12】



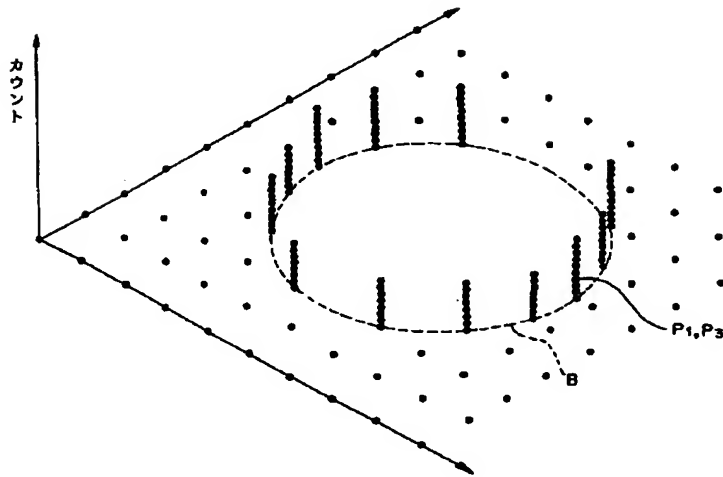
【図7】



【図9】



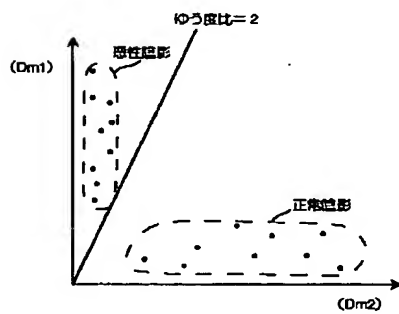
【図8】



【図10】

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1										
1		1									
2											
3											
4											
5				2							
6											
7											
8											
9											
10											

【図11】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C093 AA26 CA35 FD05 FF17 FF19
FF20 FF43 FG20
5B057 AA08 BA03 BA24 CA16 CB16
CC03 CE06 CE11 CH09 DA08
5C054 CA02 FC03 HA12
5L096 BA06 EA23 FA33 FA34 FA66
GA55 HA11 JA11

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第3区分

【発行日】平成14年6月7日(2002. 6. 7)

【公開番号】特開2002-74325(P2002-74325A)

【公開日】平成14年3月15日(2002. 3. 15)

【年通号数】公開特許公報14-744

【出願番号】特願2000-263641(P2000-263641)

【国際特許分類第7版】

G06T 1/00 290

A61B 6/00

G06T 7/00 350

H04N 7/18

【F I】

G06T 1/00 290 A

7/00 350 A

350 C

H04N 7/18 K

A61B 6/00 350 D

【手続補正書】

【提出日】平成14年1月28日(2002. 1. 28)

【補正方法】変更

【補正内容】

【手続補正1】

【0049】

【補正対象書類名】明細書

【数5】

【補正対象項目名】0049

$$C_i(n) = \sum_{\ell=1}^n \left\{ (\cos \theta_{i\ell}) / n \right\}, R_{\min} \leq n \leq R_{\max} \quad (6)$$

すなわち式(6)は、始点を注目画素とし、終点をRmi
n からRmax までの範囲内で変化させて、集中度Ci

【補正方法】変更

【補正内容】

(n)を算出するものである。

【0056】

【手続補正2】

【数7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

$$C_i(n) = \frac{1}{n - R_{\min} + 1} \sum_{\ell=R_{\min}}^n \cos \theta_{i\ell}, R_{\min} \leq n \leq R_{\max} \quad (6')$$

すなわち、式(6')は、抽出しようとする腫瘤陰影の
半径の最小値Rmin に対応した画素を始点とし、終点を

Rmin からRmax までとした範囲内で集中度Ci (n)
を算出するものである。

(5)

Intelligent CAD workstation for breast imaging using similarity to known lesions and multiple visual prompt aids

Maryellen L. Giger*, Zhimin Huo, Carl J. Vyborny, Li Lan, Ioana Bonta,
Karla Horsch, Robert M. Nishikawa, Ingrid Rosenbourgh
Department of Radiology, University of Chicago, Chicago, Illinois 60637, U.S.A.

ABSTRACT

While investigators have been successful in developing methods for the computerized analysis of mammograms and ultrasound images, optimal output strategies for the effective and efficient use of such computer analyses are still undetermined. We have incorporated our computerized mass classification method into an intelligent workstation interface that displays known malignant and benign cases similar to lesions in question using a color-coding scheme that allows instant visual feedback to the radiologist. The probability distributions of the malignant and benign cases in the known database are also graphically displayed along with the graphical "location" of the unknown case relative to these two distributions. The effect of the workstation on radiologists' performance was demonstrated with two preliminary studies. In each study, participants were asked to interpret cases without and with the computer output as an aid for diagnosis. Results from our demonstration studies indicate that radiologists' performance, especially specificity, increases with the use of the aid.

1. INTRODUCTION

Mammography is the most effective method for the early detection of breast cancer, and it has been shown that periodic screening of asymptomatic women does reduce mortality. Many breast cancers are detected and referred for surgical biopsy on the basis of a radiographically detected mass lesion or cluster of microcalcifications. Although general rules for the differentiation between benign and malignant mammographically identified breast lesions exist, considerable misclassification of lesions occurs with human-interpretation methods and variations have also been observed in the positive biopsy rates of individual radiologists [1-6].

Breast sonography is used as an important adjunct to diagnostic mammography and is typically performed to evaluate palpable or mammographically identified masses in order to determine whether they are cystic or solid. Use of ultrasound for the diagnosis of simple benign cysts is accurate. However, many that prove to be indeterminate or solid on sonography are candidates for further intervention.

Various investigators are developing methods for the computerized analysis of lesions on breast images with the computer output serving as an aid to the radiologist. However, optimal output strategies for the effective and efficient use of such computer analyses for computer-aided diagnosis are still undetermined. We have incorporated our computerized mass classification methods into an intelligent workstation interface, which displays similar malignant and benign known cases by use of a color-coding scheme allowing for instant visual feedback to the radiologist.

1.1 Computerized Characterization of Mass Lesions on Mammography

Our mass classification method includes three components: 1) automated segmentation of mass regions, 2) automated feature-extraction, and 3) automated classification [7-9]. The scheme was initially trained with 95 mammograms containing masses occurring in 65 patients. Features related to the margin, shape, and density of each mass are extracted automatically from the image data and merged into an estimate of the likelihood of malignancy using artificial neural networks. In a round-robin analysis, the computer classification scheme yielded an A_z value of 0.94, similar to that of an experienced mammographer ($A_z=0.91$) and statistically significantly higher than the average performance of five

*m-giger@uchicago.edu

radiologists with less mammographic experience ($A_z=0.81$). [7-8]. The computerized mass classification method was also independently evaluated on a 110-case clinical database containing 50 malignant and 60 benign mass cases. The effects of variations in both case mix and in film digitization technique on the performance of the method were assessed. In the task of distinguishing between malignant and benign lesions, the computer achieved an A_z value (area under the ROC curve) of 0.90 on the prior training database (Fuji scanner digitization) in a round-robin evaluation, and A_z values of 0.82 and 0.81 on the independent database for Konica and Lumisys digitization formats, respectively. However, in the statistical comparison of these performances, we failed to show a statistically significant difference between the performance on the training database and that on the independent validation database (p -values > 0.10). Thus, our computer-based method for the classification of lesions on mammograms is robust to variations in case mix and film digitization technique [9].

1.2 Computerized Characterization of Mass Lesions on Breast Sonography

We have also developed a computerized method for the automatic classification of breast lesions on ultrasound. The computerized method includes automatic segmentation of the lesion from the ultrasound image background and automatic extraction of four features related to lesion shape, margin, texture, and posterior acoustic behavior [10-11]. Lesion shape is characterized by a depth-to-width ratio and lesion margin is characterized by the normalized radial gradient which yields the average orientation of the gray level gradients along the margin. Lesion texture is characterized by an autocorrelation function and the posterior acoustic behavior is characterized by comparing the gray-level values posterior to the lesion to those in adjacent tissue at the same depth. These four features are merged through linear discriminant analysis to yield an estimate of the likelihood of malignancy. The linear discriminant function was determined using 409 cases. In an independent evaluation comprised of eleven jackknife trials, the computerized classification method yielded an average A_z value (area under the ROC curve) of 0.87 in the task of distinguishing between malignant and benign lesions [11].

1.3. Intelligent workstation with multiple visual prompt aids

We previously developed an intelligent workstation based on similarity to a known atlas of breast images [12]. We incorporated the mammographic and sonographic computerized mass classification methods into this workstation. Upon viewing an unknown case, the display shows both the computer classification output as well as images of lesions with known diagnoses (e.g., malignant vs. benign) and similar computer-extracted features. The similarity index used in the search can be selected by the radiologist and can be based on a single feature, multiple features, or on the computer estimate of the likelihood of malignancy. The output of a computer-aided diagnostic scheme can take a variety of forms such as the estimated likelihood that a lesion is malignant either in terms of probabilities or along a standardized rating scale. This information is then available for use by the radiologist when making decisions regarding patient management, as he or she sees fit.

2. PRELIMINARY EVALUATION OF WORKSTATION

In order to assess the potential usefulness of our intelligent workstation interface [12], we demonstrated the workstation at the 2000 and 2001 meetings of the Radiological Society of North America (RSNA) in Chicago, Illinois. The intelligent workstation used in these demonstrations displayed the estimate of the likelihood of malignancy and recalled lesions in the known database atlas based on the computer-estimate of the likelihood of malignancy. The similar lesions were displayed using a color-coding scheme that allowed for instant visual feedback to the radiologist regarding the malignancy of the atlas lesions, with red borders corresponding to malignant lesions and green borders corresponding to benign lesions.

The observer portion of the 2000 demonstration included 20 unknown mammographic cases and 20 unknown sonographic breast cases. The 2001 demonstration study included 20 unknown cases for which both mammograms and ultrasound images were available. Half of the cases were cancerous and the other were benign, with truth obtained from pathology reports. Each participant was asked if they interpreted mammograms or mammograms on a regular basis in their practice.

In the 2000 mammographic study, each participant was presented with a "4 on 1" image collage indicating the location of the lesion in the standard screening mammograms, areas of interest in which the lesions were centered in the standard CC (cranio-caudal) and MLO (medial-lateral-oblique) views and on any available special views. The observer was then asked to indicate his or her likelihood of malignancy on a 0 to 100 scale and his or her patient management decision (whether or not to send the patient to biopsy). Next the computer-determined likelihoods of malignancy was given for the CC and MLO views of the lesion and similar cases from the reference atlas were displayed using the green and red coding as described early. (Figure 1) The known atlas for the mammographic cases included 169 cases (373 images). The observer was then asked to again indicate his or her likelihood of malignancy on a 0 to 100 scale and his or her patient management decision (whether or not to send the woman to biopsy), with the choice of "no change" being available. Windowing and leveling of the images was available.

The 2000 sonographic study was similar to the mammographic one just described except that the participants were given two ultrasound images per case to use in their interpretation. The requested likelihood of malignancy and patient management decision were also asked before and after viewing of the computer aid prompts. The known atlas for the breast sonography cases included 271 cases (488 images).

In the 2001 study, each participant was presented with a more clinically-realistic display in which both the mammograms and the ultrasound images from the case in question were shown. These cases, which were unknown to both the computer and the participant, included the 4-on-1 whole breast mammograms, the regions of interest about the lesion in conventional and special mammographic views as well as the sonograms. The mammographic on-line atlas had 169 cases (373 images) and the sonographic on-line atlas had 438 cases (865 images). The participant was asked to give their BI-RADS recommendation before and after seeing the computer output on both the mammograms and the sonograms. (Figure 2)

As these were demonstration studies, the pathology (i.e., malignant or benign) was given after the second observer interpretation, that is, after presentation of the computer outputs. This method was employed to provide instant feedback in a learning situation and to encourage the RSNA participant to finish the study during the busy meeting.

3. RESULTS

The results in terms of sensitivity and specificity are tabulated below for both the single-modality studies from RSNA 2000 and the multi-modality study from RSNA 2001. All groups of participants for both modalities had equal or improved performance when using the intelligent workstation, although not all increases were statistically significant.

Modality	Participants	Number of Participants	Sensitivity without aid	Sensitivity with aid	p-value	Specificity without aid	Specificity with aid	p-value
Mammography	Radiologists - Mammo*	29	0.81	0.83	0.54	0.62	0.67	0.28
	Others**	13	0.79	0.85	0.34	0.55	0.74	0.0063
Ultrasound	Radiologists - Mammo*	22	0.85	0.85	0.95	0.61	0.63	0.66
	Others**	11	0.84	0.86	0.58	0.34	0.46	0.0058
Multimodality (mammo/US)	Radiologists - Mammo*	48	0.87	0.87	1	0.65	0.70	0.041
	Others**	48	0.66	0.78	0.0004	0.70	0.78	0.0024

* Radiologists who read mammograms as part of their practice.

** All other participants, e.g. other radiologists, medical physicists, technologists.

p-values from two-tail t-test

4. SUMMARY AND CONCLUSION

Results from our demonstration studies indicate that radiologists' performance, especially specificity, increases with the use of the aid. As these were demonstration studies in which feedback was given, one needs to be cautious in extracting definitive conclusions. We are therefore currently conducting a rigorous observer study to show the benefit of the intelligent search workstation.

The intelligent search workstation combines the benefit of computer-aided diagnosis with visual prior knowledge obtained from confirmed clinical cases. It is expected that the display of known lesions with similar features will aid the radiologist in his/her workup of a suspect lesion.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in parts by an USPHS grant CA89452 and a grant from the US Army Medical Research and Materiel Command (DAMD 97-2445). M. L. Giger, Z. Huo, R. M. Nishikawa and C. J. Vyborny are shareholders in R2 Technology, Inc. (Los Altos, CA). It is the policy of the University of Chicago that investigators disclose publicly actual or potential significant financial interests that may appear to be affected by the research activities.

REFERENCES

- [1] Bassett LW and Gold RH. *Breast Cancer Detection: Mammography and Other Methods in Breast Imaging*. New York, Grune & Stratton, 1987.
- [2] D'Orsi CJ and Kopans DB. Mammographic feature analysis. *Seminars in Roentgenology* 28:204-230, 1993.
- [3] D'Orsi CJ, Swets JA, Pickett RM, Seltzer SE and McNeil BJ. Reading and decision aids for improved accuracy and standardization of mammographic diagnosis. *Radiology* 184:619-622, 1992.
- [4] Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3184 consecutive cases. *Radiology* 179:463-468., 1991
- [5] Kopans DB. *Breast Imaging*. Philadelphia, Lipincott, 1989.
- [6] McKenna RJ: The abnormal mammogram: radiographic findings, diagnostic options, pathology, and stage of cancer diagnosis. *Cancer* 74:244-255, 1994.
- [7] Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Bick U, Lu P, Wolverton DE and Schmidt RA. Analysis of spiculation in the computerized classification of mammographic masses. *Med Phys* 22:1569-1579, 1995.
- [8] Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Wolverton DE, Schmidt RA and Doi K. Automated computerized classification of malignant and benign masses on digitized mammograms. *Acad Radiol* 5:155-168, 1998.
- [9] Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Wolverton DE, Metz CE: Computerized classifications of benign and malignant masses on digitized mammograms: A study of robustness, *Acad Radiol* 7:1077-1084, 2000.
- [10] Horsch K, Giger ML, Venta LA, Vyborny CJ: Automatic segmentation of breast lesions on ultrasound. *Medical Physics* 28: 1652-1659, 2001.
- [11] Horsch K, Giger ML, Venta LA, Vyborny CJ: Computerized diagnosis of breast lesions on ultrasound. *Medical Physics* 29: 157-164, 2002.
- [12] Giger ML, Huo Z, Lan L, Vyborny CJ: Intelligent search workstation for computer-aided diagnosis. *Proc. of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS'2000)*, pp. 822-827, 2000.

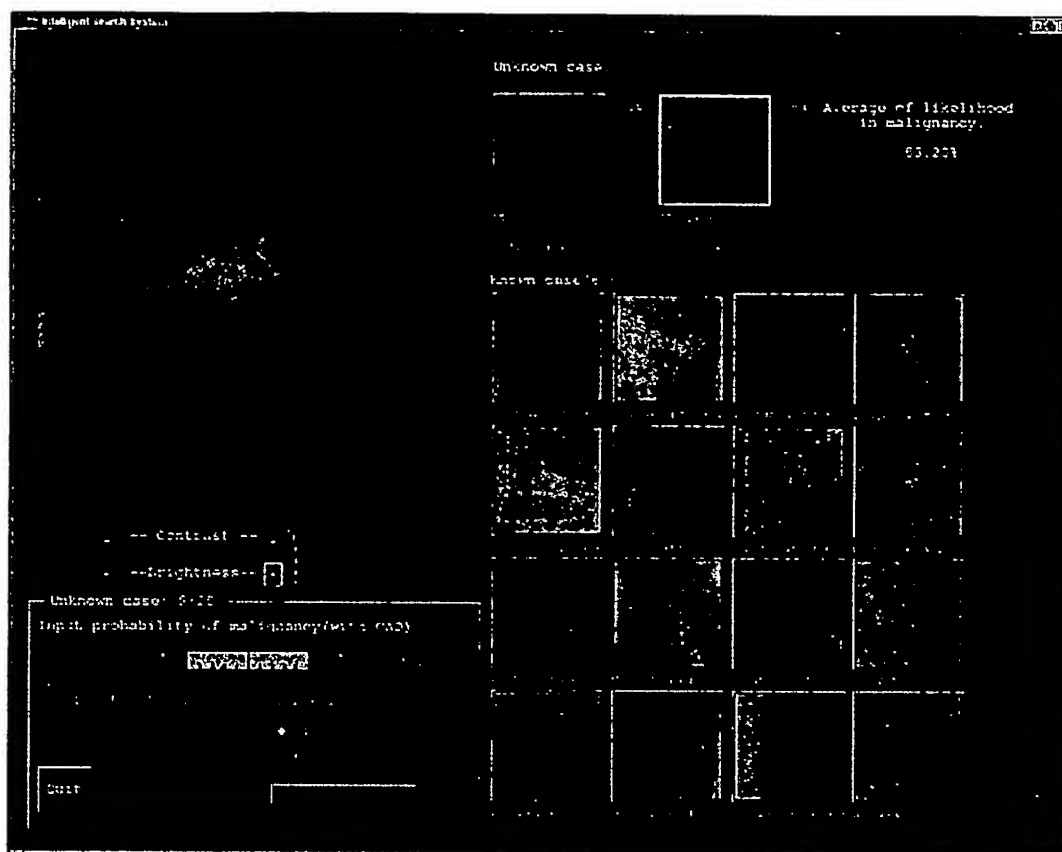


Figure 1. Workstation interface for a malignant case from RSNA 2000. For this malignant case, the computer-estimated likelihood of malignancy was 63%. Both malignant (in red outline but shown as black in the paper) and benign (in green outline but shown as white in the paper) similar images were retrieved automatically by the computer for use by the participant.

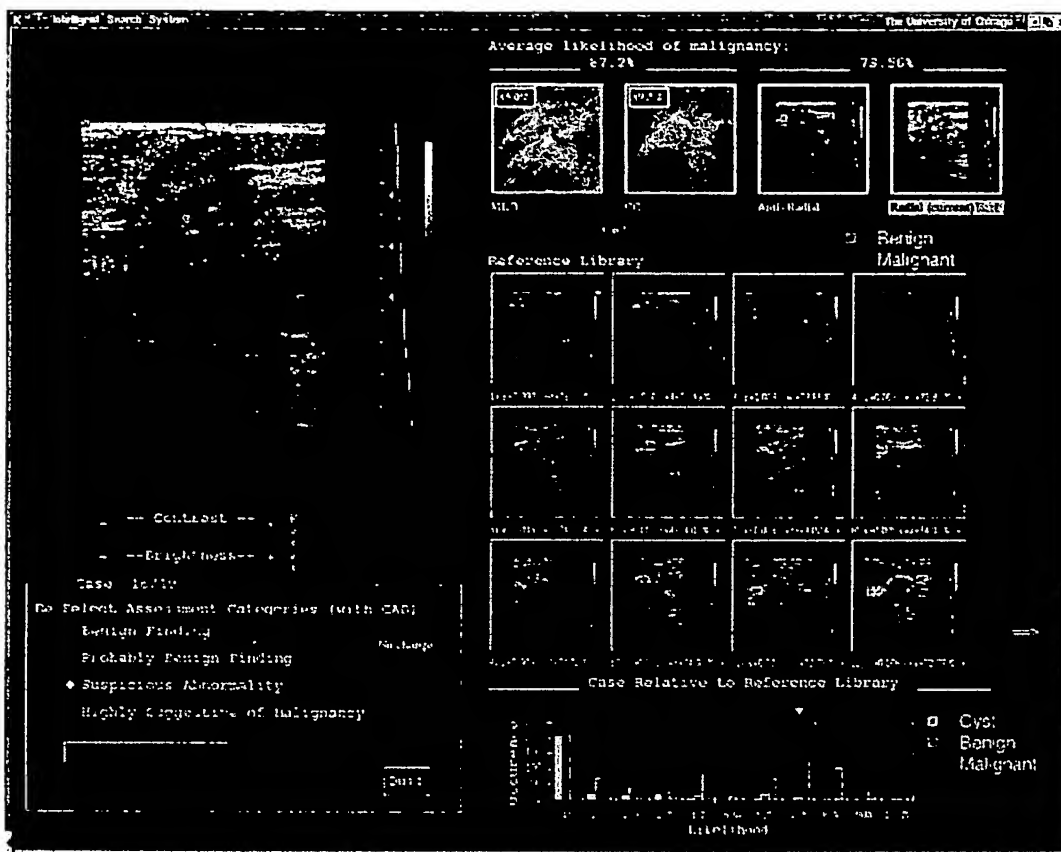


Figure 2. Workstation interface for a malignant case from RSNA 2001. For this malignant case, the computer output estimated an average likelihood of malignancy of 87% and 73% for the mammography and sonography images, respectively. Similar images automatically pulled from the on-line atlas were all malignant.

The IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING is published by the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, the IEEE Nuclear and Plasma Sciences Society, and the IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Society. Members may subscribe to this TRANSACTIONS for \$310 per year. Members of other IEEE societies may subscribe for \$36.00 per year. For information write to the IEEE Service Center at the address below. Members of Translational Journals may also subscribe for \$36.00 per year. For information write to the IEEE Service Center at the address below. Members of Translational Journals may also subscribe for \$36.00 per year. For information write to the IEEE Service Center at the address below.

SPONSORING SOCIETIES

Engineering in Medicine and Biology
A. SAMANIAN
Northwestern University

Nuclear and Plasma Sciences
L. ALEXOFF, President

Signal Processing
L. JAMNINSKI, President

Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control
J. NG, President

Engineering in Medicine and Biology
A. SAMANIAN
Northwestern University

Nuclear and Plasma Sciences
L. ALEXOFF, President

Signal Processing
L. JAMNINSKI, President

Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control
J. NG, President

Engineering in Medicine and Biology
A. SAMANIAN
Northwestern University

Nuclear and Plasma Sciences
L. ALEXOFF, President

Signal Processing
L. JAMNINSKI, President

Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control
J. NG, President

Engineering in Medicine and Biology
A. SAMANIAN
Northwestern University

Nuclear and Plasma Sciences
L. ALEXOFF, President

Signal Processing
L. JAMNINSKI, President

Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control
J. NG, President

EDITOR-IN-CHIEF

MICHAEL W. VASNER
Department of Radiology
University of Iowa
College of Medicine
200 Hawkins Drive 3960A JPP
Iowa City, IA 52242 USA

ASSOCIATE EDITORS

V. E. JOHNSON
Duke University
N. KARSSENBUEHLER
University Hospital
Nijmegen, The Netherlands
B. LEAHY
University of Southern California
J. Z. LIANG
State University of New York, Stony Brook
Z. P. LIANG
University of Illinois, Urbana-Champaign
A. MANDUCA
Mayo Foundation
D. N. METAKIS
University of Pennsylvania
C. R. MYER
University of Michigan

ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF

M. A. VIERGEUR
University of Utrecht Group
Computer Vision Research
AZU Room E80.124
P.O. Box 85500
3508 GA Utrecht, The Netherlands

ULTRASONICS, FERROELECTRICS, AND FREQUENCY CONTROL

P. J. BENESER
Georgia Institute of Technology

SIGNAL PROCESSING

E. DIER
Purdue University

NUCLEAR AND PLASMA SCIENCES

A. B. BRILL
Yale University

ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY

A. SAMANIAN
Northwestern University

A. A. AHNI
Washington University

X. AY-CHE
Indiana University

R. BARBAR
SUNY Health Science Center at Brooklyn

A. E. BURGESS
Brigham and Women's Hospital

Y. CUSUMI
University of Haifa, Israel

L. P. CLARKE
National Cancer Institute

C. R. CRAWFORD
Analytic Corporation

J. S. DUNCAN
Yale University

J. A. FESSLER
University of Michigan

KENNETH R. LAKER, President
BRUCE A. ERENSTEIN, President-Elect
DAVID A. CONNER, Treasurer
ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

DAVID A. CONNER, Treasurer
ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

ARTHUR W. WINSTON, Vice President, Educational Activities

Computerized Detection of Malignant Tumors on Digital Mammograms

Hidefumi Kobatake,* Member, IEEE, Masayuki Murakami, Hideya Takeo, and Sigeru Nawano

Abstract—This paper presents a tumor detection system for digital mammography. The processing scheme adopted in the proposed system focuses on the solution of two problems. One is to detect tumors as suspicious regions with a very weak contrast to their background and another is how to extract features which characterize malignant tumors. For the first problem, a unique adaptive filter called the iris filter is proposed. It is very effective in enhancing approximately rounded opacities no matter what their contrasts might be. Clues for differentiation between malignant tumors and other tumors are believed to be mostly their border areas. This paper proposes typical parameters which reflect boundary characteristics. To confirm the system performance for unknown samples, large scale experiments using 32 CR images were performed. The results showed that the sensitivity of the proposed system was 90.5% and the average number of false positives per image was found to be only 1.3. These results show the effectiveness of the proposed system.

Index Terms—Boundary detection, computer-aided diagnosis, mammography, tumor detection.

I. INTRODUCTION

MAMMOGRAM is considered to be the most reliable modality for screening breast cancers. Screening programs using mammography have become popular for the detection of early breast cancers. Computer-aided diagnosis (CAD) systems for mammography have the potential to be used as second readers to increase the reliability of mass screening [1]. Also, the development of CAD systems for mammography have become one of the most important topics in research in the area of medical image processing. CAD systems for mammography generally consist of two subsystems. One is a tumor-mass detection system and the other is a clustered-microcalcification detection system. The CAD system proposed in this paper is a mass detection system. The method proposed in this paper to detect malignant tumors consists of a two-step process. The first step is intended to detect tumor candidates. The second step is an evaluation

of their malignancy in order to reduce the number of false positives. Therefore, the following requirements are to be met in order to develop a reliable CAD system.

1) Malignant tumors must be detected as tumor candidates by the first step.

2) Feature parameters used in the second step must represent some characteristics of each candidate region believed to be effective in identifying malignant tumors. Tumors can be recognized as local low density areas on mammograms. Their absolute values, however, are not constant and they vary in size, background variations, imaging conditions, and so on. A simple thresholding method involving a constant value cannot be expected to work effectively. Thus, various preprocessing schemes have been proposed. Deviations from the architectural symmetry of normal right and left breasts are used to detect potential masses [2], [3]. A template-matching method using circular templates has also been applied to detect mass lesions [4], based on the fact that malignant tumors can be identified as approximately rounded opacities on mammograms. Spatial difference methods and those referred to above depend on sufficient contrast between tumors and their background. Malignant tumors, however, exhibit at times very weak contrast to their background. We have developed a new type filter called the iris filter for the detection of approximately rounded convex regions [5]–[8]. Performance does not depend on the contrast, thus, opacities with very weak contrast can be enhanced clearly. This paper presents a CAD system for mammography in which the iris filter is acting as a preprocessor to detect tumor candidates.

Several approaches to characterize malignant tumors have been proposed hitherto, most of them based on the use of first- and second-order statistics of gray-level distribution in a candidate region [9]–[15]. These are not necessarily specific to tumors and therefore are limited in their performances. The detection of tumor-specific characteristics is another possible approach. Clues for discriminating between malignant tumors and benign ones are believed to be mostly located in their boundary areas. The existence of spicules represents an important sign of malignancy and already detection methods have been proposed [16]–[18]. The work in [18] identifies stellate distortions first by using the orientation map of line-like structures so that the location of possible malignant tumors can be marked. The Hough spectrum was also used to detect spiculated lesions [19]. It has been reported that the nonlinear multiscale analysis by maximum entropy is effective in eliminating structures from mammograms whose size is of no interest [20]. Rough boundary and/or fuzzy ones

Manuscript received December 23, 1997; revised April 13, 1999. This work was supported in part by the Ministry of Health and Welfare, Japan under a Grant-in-Aid for Cancer Research and in part by the Ministry of Education, Science and Culture, Japan under a Grant-in-Aid for Scientific Research. The authors would like to thank Dr. N. KarsseNBUEHLER, Dr. S. Nawano, and Dr. K. Katsube for their valuable comments and suggestions. Asterisk indicates corresponding author.

H. Kobatake and M. Murakami are with the Graduate School of Bio-Technology and Systems Engineering, Tokyo University of Agriculture & Technology, Koganei, Tokyo 184, Japan. H. Takeo is with Miyazaki Technology Development Center, Fuji Photo Co. Ltd., Kanagawa 258, Japan. S. Nawano is with the Department of Radiology National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277, Japan. Publisher Item Identifier S 0278-0062(99)05590-1.

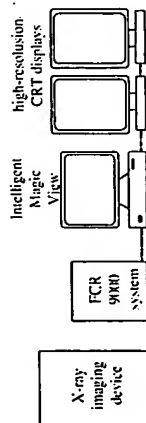


Fig. 1. Fully digital CAD system for mammography.

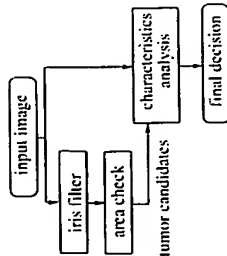


Fig. 2. Process flow chart of the malignant tumor detection system.

are other important signs of malignancy. The way to extract boundary characteristics is important in developing a reliable CAD system. However, the detection of boundaries, itself, proves to be very difficult. A neural network approach may be possible in order to avoid problems in the detection of boundaries because a partial image of a mammogram in which a candidate region is included can be used as input to the neural network without extracting its boundary [21]. However, generally speaking, it is sensitive to the shift, changes in size, and background characteristics of tumors. This paper presents a method to estimate vague and fuzzy boundaries of tumor candidates and proposes several feature parameters effective in evaluating boundary characteristics. Experiments to show the effectiveness of the proposed system are also reviewed.

II. SYSTEM CONFIGURATION

The proposed system is a CAD system for fully digital mammography. The hardware system is shown in Fig. 1. The imaging device adopted in our system is a Fuji Computed Radiography 9000 apparatus. Spatial and density resolutions are of 0.1 mm and 10 bits per pixel, respectively. The pixel size of a mammogram is 2500 × 2100 pixels. The gray level is proportional to the logarithm of the absorbed X-ray energy. Digital image data are transmitted directly to the workstation. Intelligent Magic View (IMV). The original images and/or processed results are displayed on two high-resolution CRT displays. The software system consists of both a tumor detection system and a clustered microcalcification detection system. The tumor detection system consists of a two-step process. Its schematic diagram is shown in Fig. 2. The first processing step consists of detection of tumor candidates for malignant tumors on mammograms. The second step is the discrimination between true malignancies and false positives. Details are given below.

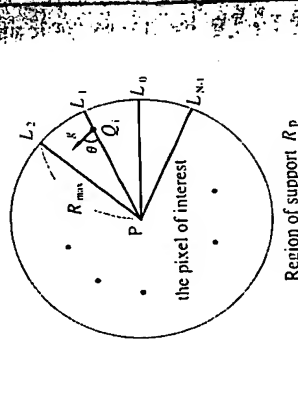


Fig. 3. Region of support of the iris filter.

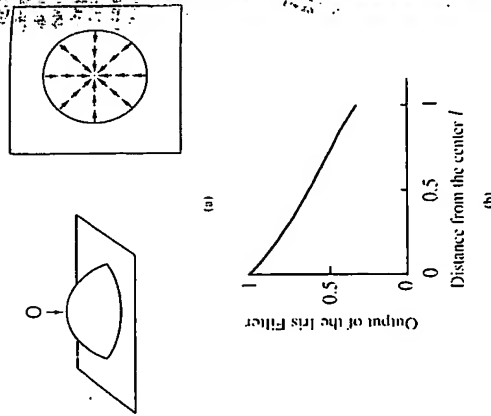


Fig. 4. (a) Rounded convex region. (b) Theoretical output of the iris filter.

A. First Processing Step

1) Iris Filter:

In the first processing step, the iris filter plays an important role. This filter uses the orientation map of gradient vectors, which is similar to the method in [18]. However, definition and function of the iris filter are quite different. We explain the idea of the iris filter in a two-dimensional (2-D) continuous space. It is not applied to the image itself, but rather to its gradient vector field. The gradient vector at (x, y) is denoted by $g(x, y)$. It is obtained using the generation of gradients in two orthogonal directions. We adopt a Prewitt-type 3×3 operator for real digital mammograms. The region of support of the iris filter R_P is defined around the pixel of interest P . This is a combination of N half lines with a length $R_{P,i}$ radiating from P , as shown in Fig. 3. Q_i is an arbitrary pixel on the half line L_i . We define the convergence index of the



Fig. 5. (a) Left: an artificial image. (b) Intensity profiles of the original image (upper) and its iris filter output (lower).

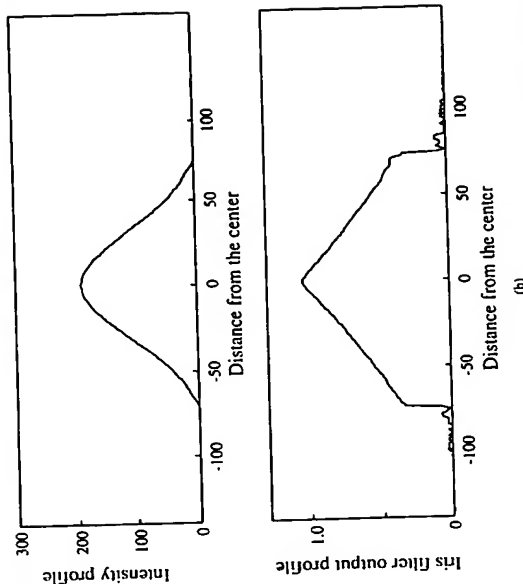


Fig. 5. (a) Left: an artificial image. (b) Intensity profiles of the original image (upper) and its iris filter output (lower).

gradient vector g at Q_i toward P as follows:

$$J(Q_i) = \begin{cases} \cos \theta, & |g| \neq 0 \\ 0, & |g| = 0 \end{cases}$$

where θ is the orientation of the gradient vector g at Q_i with respect to the i th half line. The convergence degree of gradient vectors on the line PQ_i , C_i , can be defined as the average of convergence indexes over the length PQ_i as follows:

$$C_i = \frac{\int_P^{Q_i} J(Q) dQ}{PQ_i}$$

The maximum convergence degree on the i th half line is C_{i0}

$$C_{i0} = \max C_i$$

$$Q_i \in [P, R_i]$$

[8].

where R_i is the most distant pixel from P on the i th half line. The output of the iris filter at the pixel of interest (x, y) is defined as average C_{i0}

$$C(x, y) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} C_{i0}$$

The output value of the iris filter $C(x, y)$ falls between -1 and $+1$. The point Q_i which maximizes the convergence degree is Q_{i0} in the following. Its location depends on the distribution pattern of gradient vectors. Therefore, the size and shape of the substantial region of support of the iris filter changes for each location of P . Q_{i0} can be considered to be a sample point of the boundary of the optimal 2-D region of support of the iris filter.

The theoretical analysis of the iris filter shows the following

The fourth feature f_4 is called spreadness, which is a measure of circularity of the region S . It is defined as follows:

$$f_4 = \frac{\sum_i \sum_j S(i,j) (i - i_0)^2 + \sum_i \sum_j S(i,j) (j - j_0)^2}{\sum_i \sum_j S(i,j)}$$

where (i_0, j_0) is the center of gravity of the region S and the sum is taken within the region where $S(i,j) = 1$.

The other feature parameters are calculated from the matrix $J(i,j)$. We consider that J represents the possibility a pixel (i,j) becomes the boundary of a rounded convex region. If the candidate region is equal to the ideal rounded convex region, it can be expected from theoretical analysis that any pixel at the boundary gives the maximum convergence degree, in spite of the location of P . On the other hand, if the pixel value inside the candidate region is rough and the boundary is fuzzy, the optimal locations may not concentrate to specific pixels and might scatter around the boundary. Values of the matrix $J(i,j)$ can represent such characteristics of tumor candidates. A co-occurrence matrix is used to evaluate edge parameters, correlation (f_5), variance (f_6), inverse difference moment (f_7), difference entropy (f_8), and sum entropy (f_9), are defined [23]. First, to reduce the dynamic range of the matrix $J(i,j)$ it is transformed into a matrix $K(i,j)$ as follows:

$$K(i,j) = \lfloor \log_2 \{J(i,j) + 1\} \rfloor$$

where $\lfloor x \rfloor$ indicates a maximum integer less than or equal to x . The distribution of element values of J is very sparse and, to extract global characteristics, the dynamic range of J should be reduced. By the above transformation, each element of K becomes, in general, less than or equal to ten.

The co-occurrence matrix $P_k(m,n)$ is calculated from K . It is defined here as the number of co-occurrence of pair of pixel values m and n at two pixels separated by l units at an angle θ , with respect to the radial axis r , as in Fig. 8. In this study, $l = 2$ pixels and $\theta = \pi/2$. The origin of the polar coordinates is at the center of gravity of the region S . Two pixels, whose relative locations are shown in Fig. 8, are considered to be on the same circumference. The matrix P_k primarily represents characteristics of circumferences. The majority of the element values of $K(i,j)$ are at zero and the value of the number of co-occurrences of $P_k(0,0)$ is much greater than the others. Therefore, its value is set to zero no matter what its value is. The five parameters on the characteristics of the boundary of a tumor candidate are

As shown in Section II-A, the optimal region of support of the iris filter coincides with the boundary of a rounded convex region if P falls inside it. Based on this, we can estimate the approximate boundary of a tumor candidate as follows.

- 1) The temporary area of a tumor candidate A is estimated by a simple thresholding of the iris-filter output image. The seventh largest local peak value on each mammogram is adopted as the threshold level. The estimated area is usually much smaller than the real area.
- 2) A rounded region O is defined so that its center is at the center of gravity of A . The radius of the region O is five pixels (1 mm on a real mammogram).
- 3) A matrix $J(x,y)$ is created so that the initial values of its elements are all zero. The iris filter is applied locally where P is restricted to the rounded region O . During filtering, the value of the matrix $J(x,y)$ is counted up every time the optimum point falls on the pixel located at (x,y) . Then, the matrix $J(x,y)$ gives the number of times the convergence degree becomes the maximum at (x,y) .
- 4) A SNAKES algorithm [22] is applied to the image $J(x,y)$ to obtain the approximate boundary of the tumor candidate. As shown in Section II-A, the optimal location of Q_1, Q_{10} , coincides with the boundary of any rounded convex region. A real tumor is, however, not the same as the rounded convex region. Some parts of the tumor may be rough and irregular. Hence, the location of optimal Q_1 deviates around the real boundary. The SNAKES algorithm is useful to estimate an approximate boundary from the matrix $J(x,y)$. There are some tumors whose regions look like a union of multiple subregions. A SNAKES algorithm allows them to be detected as consolidated regions. The candidate region detected by the proposed method is S in the following.

2) Feature Parameters: Nine feature parameters are used to identify malignant tumors. They are extracted from the area S and the co-occurrence matrix defined below.

The histogram of pixel values of the original image $p(i)$ is obtained from the estimated candidate region and three feature parameters, variance, contrast, and angular second moment, are obtained. They are f_1, f_2 , and f_3 , respectively, and are defined as follows:

$$f_1 = \sum_{i=0}^{N-1} (i - \bar{i})^2 p(i),$$

$$f_2 = \sum_{i=0}^{N-1} i^2 p(i)$$

$$f_3 = \sum_{i=0}^{N-1} p(i)^2$$

and

where \bar{i} is the average pixel value and N is 1024.

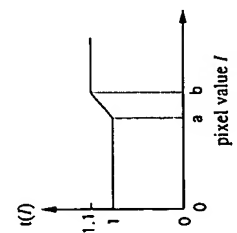


Fig. 7. Nonlinear function for modifying iris filter output ($a = 683, b = 743$).

suits of the theoretical analysis cannot be applied directly to the real mammograms. Nevertheless, the iris filter is an effective filter for enhancing tumors with a large variety of radiological appearances, as viewed through confusing backgrounds of normal structures. This is detailed in Section III.

- 2) Detection of Candidates: The iris filter output is generally large near the center of rounded convex regions such as the tumor masses. Candidate regions of malignancy are detected using the output level of the iris filter. First, the iris filter is applied to a mammogram. By this filtering, any tumor is expected to be enhanced even if its contrast to its background is very weak. However, there are tumor masses whose density is quite rough. Malignant tumors with clustered microcalcifications are good examples. Even if they may be approximately modeled as rounded convex regions, the distribution of their gradient vectors is locally disordered. Iris filter outputs for such tumors are smaller than expected. To compensate for such phenomena, the iris filter output $C(i,j)$ is modified introducing the pixel value of the original image as follows:

$$C_{mod}(i,j) = c(i,j) \times t(i,j).$$

The function t is explained in Fig. 7. The iris filter output in the area where the original pixel value is high (i.e., as the film density is low) is amplified. After modification, local peaks of $C_{mod}(i,j)$ are searched. Among them, the top seven largest local peaks of the modified iris filter output are detected as locations of the malignant tumor candidates. This adjustment was determined empirically and justification is given in Section II-B. If some of the detected candidates are located within 4 mm, they are merged into a single candidate.

B. Second Processing Step

- 1) Detection of the Boundary: The characterization of tumor candidates is necessary to identify malignant tumors. It is believed that important clues for malignancy are located around mass boundaries. Therefore, the detection of the boundary is an important preprocessing step. The boundary of a malignant tumor is usually fuzzy. Because of the nonuniformity of the background, pixel values at the boundary of a particular tumor are not similar and a simple thresholding method does not work well. We have thus developed a unique method using the iris filter to estimate the fuzzy boundaries of tumor masses.

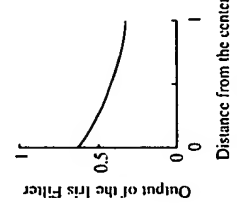
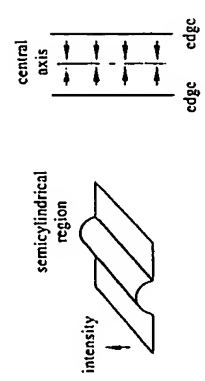


Fig. 6. (a) Semicylindrical region. (b) Theoretical iris filter output.

- 1) If the gradient vector field is uniform, the iris filter shows a zero output.
- 2) The theoretical output of the iris filter for a rounded convex region is shown in Fig. 4. This is defined here as a region whose intensity equiconcentric are concentric. Also, all gradient vectors point toward its center. A half sphere is a good example. The output level at the boundary is $1/\pi$, regardless of the contrast between the rounded convex region and the background in the original image. It can be proved that the optimal region of support of the iris filter coincides with the rounded convex region. Fig. 5(a) shows an image with a size of 300×440 pixels in which an artificial rounded convex region is included and its iris filter output. Fig. 5(b) shows their intensity profiles at the center of each figure. The artificial image has an intensity profile just similar to a Gaussian probability density function. We can see from Fig. 5(b) that the output levels of the iris filter not only at the center but also at the boundary is almost equal to the theoretical ones.
- 3) The theoretical output for a semicylindrical region is shown in Fig. 6. This is defined here as a region where equiconcentric are parallel to the central line of the semicylindrical region. As shown in Fig. 6, the filter output on the central line is $2/\pi$. This is the maximum in the semicylindrical region, but it is $1/\pi$ at the boundary.

The theoretical analysis shows that a rounded convex region can be detected using a threshold between $2/\pi$ and 1 , thus, semicylindrical opacities cannot be theoretically detected. A rounded convex region and a semicylindrical region are simplified models of tumors or elongated objects such as blood vessels, mammary ducts, and others, respectively. They are, unfortunately, not necessarily equal to the ideal models and re-

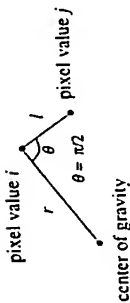


Fig. 8. Relative location of two pixels.

defined as follows:

$$f_5 = \frac{\sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} m P_6(m, n) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$$

$$f_6 = \frac{\sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} (m - \mu_x)^2 P_6(m, n)}{\sigma_x^2}$$

$$f_7 = \frac{\sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} \frac{1}{1 + (m - n)^2} P_6(m, n)}{\sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} P_6(m, n)}$$

$$f_8 = - \sum_{r=0}^{k-1} P_{x-y}(r) \log \{P_{x-y}(r)\}$$

$$f_9 = - \sum_{r=0}^{k-1} P_{x+y}(r) \log \{P_{x+y}(r)\}$$

where

$$\mu_x = \sum_{m=0}^{k-1} m P_x(m)$$

$$\mu_y = \sum_{n=0}^{k-1} n P_y(n)$$

$$\sigma_x^2 = \sum_{m=0}^{k-1} (m - \mu_x)^2 P_x(m)$$

$$\sigma_y^2 = \sum_{n=0}^{k-1} (n - \mu_y)^2 P_y(n)$$

$$P_x(m) = \sum_{n=0}^{k-1} P_6(m, n)$$

$$P_y(n) = \sum_{m=0}^{k-1} P_6(m, n)$$

$$P_{x-y}(r) = \sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} \delta_{m-n=r} P_6(m, n)$$

$$P_{x+y}(r) = \sum_{m=0}^{k-1} \sum_{n=0}^{k-1} \delta_{m+n=r} P_6(m, n)$$

The total number of feature parameters adopted in this paper is nine and we have a nine-dimensional feature vector as follows:

$$\mathbf{z}^T = (f_1, f_2, \dots, f_9)$$

where T stands for transpose.

3) *Distance Measure*: The classification method adopted in this paper uses a statistical method based on the Mahalanobis distance measure. The Mahalanobis distance of an input feature vector \bar{x} for category i , D_i is defined as follows:

$$D_i = (\bar{x} - \bar{m}_i)^T \sum_{j \in G_i}^{-1} (\bar{x} - \bar{m}_i)$$

where \bar{m}_i and Σ_i are the average vectors and the covariance matrix of the feature vectors of category i , respectively. They are defined as follows:

$$\bar{m}_i = \frac{1}{N_i} \sum_{j \in G_i} \bar{y}$$

$$\Sigma_i = \frac{1}{N_i} \sum_{j \in G_i} (\bar{y} - \bar{m}_i)(\bar{y} - \bar{m}_i)^T$$

where G_i is category i . The number of categories in our system is two, $i = 1$, or $i = 2$. They are, respectively, the categories of malignant tumors and others. The covariance matrix for each category is calculated using training data. We define the ratio of two distances γ as follows:

$$\gamma = \frac{D_1}{D_2}$$

This ratio is to be compared with a threshold h . If $\gamma < h$, then the input candidate is classified as a malignant tumor. The threshold h is used to control the relationship between the true-positive and the false-positive detection rates.

The performance of the proposed system depends on the data for calculating the covariance matrices and γ . They are given in Section III-C.

III. EXPERIMENTS

A. Experimental Conditions

Mammograms used in the following experiments are computed radiography (CR) images. Original spatial resolution is 0.1 mm and the size of each CR image is 2510×2100 pixels with 10-bit accuracy. However, in the malignant tumor detection system, the original image is smoothed by a mask with 2×2 pixels and spatial resolution is reduced to be 0.2 mm. The parameter values were set as follows: $N = 32$; $R_{\max} = 70$; pixels $a = 683$, and $b = 743$. These values were determined experimentally.

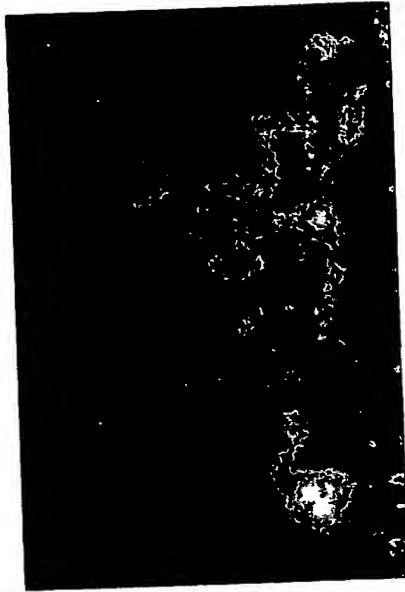
B. Tumor Candidates and Their Boundaries

Fig. 9 shows the example of a mammogram and its iris-filter output. In this mammogram, the shadow of a malignant tumor is visible at the lower left corner. We can see that the iris filter output for the tumor is very high and its region is well isolated from its background. The density profile of this tumor is not smooth and there are several local peaks of the iris filter outputs. However, they are very close to each other and can be merged as a candidate of suspicious regions.

The reliability of tumor-candidate detection depends on the threshold level applied to the iris filter output. Experiments



(a)



(b)

Fig. 9. (a) Example of mammogram. (b) Iris filter output.

to determine the threshold were performed using 62 mammograms, each containing malignant tumor mass. The iris filter was applied to each mammogram and the local output peak values for the tumor included were ranked. Fig. 10 shows the resulting histogram. It also shows the histogram when a modification of the iris filter output using t is applied. By comparing the rank distribution we can show the effectiveness of the modification of the iris filter output. There was only one tumor with a rank greater than seven. This is why the top seven largest peaks are detected as tumor candidate locations in the proposed system.

Fig. 11 shows examples of matrices $J(i, j)$'s. It is hard to describe the relationship between the edge characteristics and the value of the matrix precisely, because a real tumor has a complicated density distribution. Also, the location of Q_{10} is determined, not by the gradient vector at Q_{10} , but rather by the average of the convergence degrees of gradient vectors on the line PQ_{10} . However, the following can be seen from Fig. 11.

- 1) The output point Q_{10} is located in most cases around the tumor boundary.
- 2) If a tumor has a radiating structure, its mass boundary at such a structure is not clear. This is shown at areas indicated by arrows in Fig. 11.

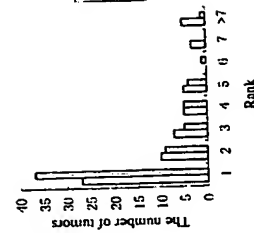


Fig. 10. Distribution of ranks of the iris-filter output for malignant tumors.

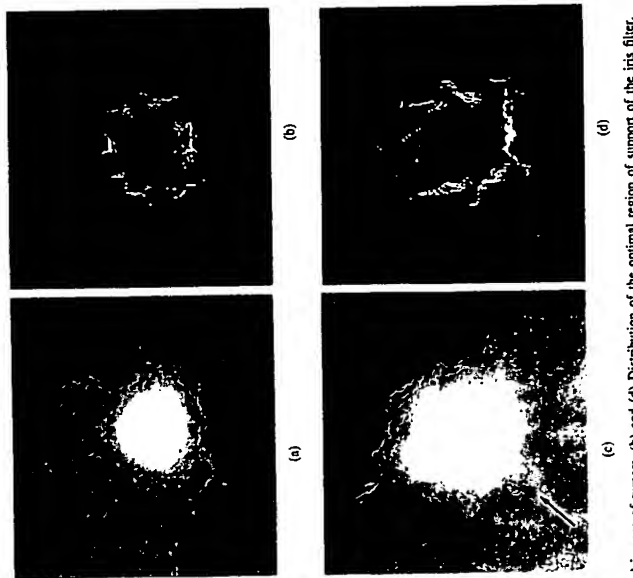


Fig. 11. (a) and (c) Original images of tumors. (b) and (d) Distribution of the optimal region of support of the iris filter.

C. Effectiveness of Feature Parameters

To evaluate the effectiveness of adopted feature parameters, experiments for the classification between malignant tumors and others were performed. Here, others included benign tumors and normal tissue. Test materials for the experiments were from a database published by The Society of Computer Aided Diagnosis of Medical Images (CADMI), which consists of 51 CR images [24]. Thirteen malignant tumors are included in the database. Our system detected 160 candidate regions in which all malignant tumors were included.

Fig. 12 shows the results of the ROC analysis, where only a single feature parameter is used. From these figures, we can see the following.

- 1) Among the three feature parameters extracted from the histogram of pixel values, f_1 and f_3 are more effective than f_2 .
- 2) Among the five features parameters extracted from the co-occurrence matrix, four features f_6, f_7, f_8 , and f_9 are very effective. When the true-positive fraction is about 0.8, the false-positive fraction is less than 0.2.

These results show the effectiveness of the defined feature parameters which we expect to be characteristic of tumor boundary.

Another experiment involving 354 CR images was made to test the performance of the proposed feature parameters. The proposed system detected 1313 candidates, including 71 malignant tumors. They were used as training samples. The covariance matrix necessary for computing the Mahalanobis

distance was obtained from these training samples. Preliminary experiments showed that the performance of the system depends on the combination of the feature parameters. However, performance is generally better as the number of feature parameters is larger. Therefore, nine features were used in the proposed system. Fig. 13 shows the results of the FROC

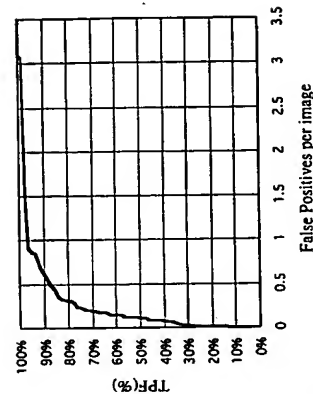


Fig. 13. Results of FROC analysis.

analysis for the training samples from various threshold values h . If the threshold h is determined as h_0 so that 96% of malignant tumors are detected, the average number of false positives per image is 0.9. The high true-positive detection rate and small number of false positives per image show that the adopted nine feature parameters are effective in discriminating between malignant tumors and others. The threshold h_0 was adopted in the following experiments.

D. System Performance

A large-scale experiment was performed to confirm the system performance for large-scale unknown samples. The values of parameters included in the proposed system are the same as those described in Sections III-A and III-C. CR images taken from daily outpatients at the National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan during the first half of 1996 were used as unknown samples. 1212 CR images taken from 303 women were investigated. They are assumed to be mutually independent and the classification using the system is reported for each CR image. The total number of malignant tumors was 208. We used all CR images for six months without selection. Therefore, not only rounded malignant tumors, but also those circumscribed and tumors characterized by an architectural distortion were included. Benign tumors were also included in this study. Pathologically defined diagnosis has been given for every malignant case. The proposed system detected 188 malignant tumors with 1577 false-positive detections. The sensitivity of the proposed system was 90.4% and the average of false positives per image was 1.30. Fig. 14 shows the distribution of the number of false positives in a mammogram. The fractions of CR images with no false positives were as low as 22% and two or three false positives were detected on approximately 40% of the CR images.

E. Analysis

The percentage of missed malignant tumors is 9.6%. The analysis of false negatives was performed and it showed the following results.

- 1) About one half of the detection misses of malignant tumors came from the first processing step, as outputs of

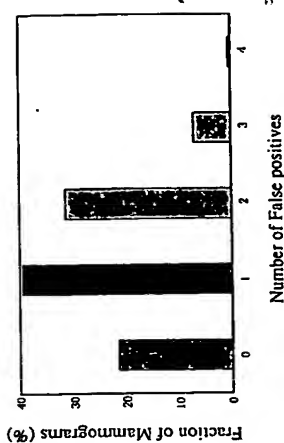


Fig. 14. Distribution of the number of false positives in a mammogram.

the iris filter in their cases were smaller than expected. The reasons for this might be the following.

- a) The distribution of gradient vectors is random because of the high-density distribution of calcifications. Such tumors, however, can be easily detected by the microcalcification detection subsystem.
 - b) Tumors characterized by the architectural distortion without central masses are not rounded. Thus they are missed at the first step processing.
 - c) Some tumors are located close to or attached to the thoracic wall, and only small parts are appearing on mammograms. They are never rounded and the iris filter outputs for them are not big enough.
- To detect tumors described in b) and c), other tumor models must be developed and supplementary relevant processing is necessary.
- 2) The remaining false negatives are caused by the second processing step. Experimental results showed that features proposed in this paper are effective in discriminating between malignant tumors and others. However, as these are not perfect a supplementary feature extraction is necessary to realize a more reliable CAD.

IV. CONCLUSION

A malignant-tumor-detection system involving a two-step process has been proposed. In the first step, the iris filter is adopted to detect tumor candidates. This iris filter can enhance rounded convex regions such as tumors. It is so sensitive to tumors that the majority of them give outputs larger than or equal to the seventh largest output in each mammogram. Feature parameters effective in identifying cancerous tumors on mammograms have been also proposed, some of which reflect the characteristics of a tumor boundary. Experiments to test the performance of the proposed system have been given. They show the effectiveness of the proposed system. Most malignant tumors are approximately round, and some tumors can be identified with high accuracy. However some of them are not round, but irregularly shaped. It will be necessary to further develop a method to identify correctly these masses.

A Standardized Blood Sampling Scheme in Quantitative FDG-PET Studies

M'hamed Bentoukria, Anne Bol, Adrian Ivanou, Christian Michel, Ann Coppens,
Mércene Sibomana, Guy Cosnard, and Anne G. De Volder*

Abstract—Quantitative estimation of brain glucose metabolism (rCMRGlc) with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose involves arterial blood sampling to estimate the delivery of radioactivity to the brain. Usually, for an intravenous injection of 30 s duration, an accurate input curve requires a frequency of one sample every 5 s or less to determine the peak activity in arterial plasma during the first 2 min after injection. In this work, 13 standardized sampling times were shown to be sufficient to accurately define the input curve. This standardized input curve was subsequently fitted by a polynomial function for its rising part and by spectral analysis for its decreasing part. Using the measured, standardized, and the fitted input curves, rCMRGlc was estimated in 32 cerebral regions of interest in 20 normal volunteers. Comparison of rCMRGlc values obtained with the measured and the fitted input curves showed that both procedures gave consistent results, with a maximal relative error in mean rCMRGlc of 1% when using the autoradiographic method and 2% using kinetic analysis of dynamic data. This input-curve-fitting technique, which is not dependent on the peak time occurrence, allows an accurate determination of the input-curve shape from reduced sampling schemes.

Index Terms—Blood sampling, FDG, input curve, PET.

1. INTRODUCTION

MEASUREMENT of regional cerebral metabolic rates for glucose (rCMRGlc) with positron emission tomography (PET) involves arterial blood sampling to allow estimation of the radiotracer concentration delivered to the tissue of interest. The frequency of the blood sampling must be optimized in order to accurately define the input curve, which depends on the duration of tracer injection as well as on patient physiological and psychological behavior. Furthermore, since the rate of tracer uptake varies substantially among subjects, frequent sampling during the first 2 min after injection appears to be mandatory. In human studies, a slow bolus duration of 20–30 s and a blood sampling of one sample every 5 s generally allows an accurate peak determination (in the present work, the word peak refers to the buildup of tracer activity

in the input curve and peak maximum refers to the maximal amplitude of the peak or input curve).

Reducing the number of blood samples for input-curve estimation is important when the method is applied in pediatric studies or to small animals, where the blood quantity is very limited. It also provides a gain of time of operation (analysis of samples, radiation exposure of collecting operator, and disturbance of the patient by his presence). In order to reduce the total number of blood samples without loss of accuracy in estimation of brain glucose metabolism, new techniques have to be developed. Previous investigators estimated the input curve either by fitting bi- or triple-exponentials to the resampled blood curve [1], [2] or from a population-based blood curve fitted by exponential functions [3]–[6]. The first two authors [1], [2] fitted a few blood samples taken after peak occurrence and showed that the peak shape and amplitude had only a small effect on the rCMRGlc values, thereby suggesting that the input-curve peak did not need to be precisely defined. However, input curves could not be accurately reproduced by such standardized and limited exponential functions due to variations between subjects. The second group of authors [3]–[6] determined a population-based model by first shifting the measured blood curves to adjust their maximal amplitudes at a common fixed time, then averaging the blood curves. This model, together with the withdrawal of only two late venous samples, was used to define the individual input curve. The resulting curve, however, was subject to inaccuracy due to the statistical fluctuation of the limited number of blood samples used in its normalization and the approximation of its peak shape. Furthermore, those procedures were used in autoradiographic estimation of rCMRGlc only, and none of these authors tried to apply such an estimated input curve in dynamic fluorodeoxyglucose (FDG) studies. The aim of the present work was to establish a standardized simplified blood sampling scheme which would allow an accurate determination of rCMRGlc values in the autoradiographic method (ARG) and in the kinetic analysis of dynamic data (DYN) with estimation of kinetic constants.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Measurements and Analysis

PET data were collected from a study of ten young healthy volunteers aged 21–36 years (mean \pm SD = 26.5 ± 5.9 years) together with ten older healthy volunteers aged 55–75 years

Manuscript received December 16, 1997; revised March 29, 1999. The work of M. Bentoukria was supported in part by a Doctoral Fellowship from Le Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). The Associate Editor responsible for coordinating the review of this paper and recommending its publication was C. Thompson. Asterisk indicates corresponding author.
M. Bentoukria, A. Bol, A. Ivanou, C. Michel, A. Coppens, M. Sibomana, and *A. G. De Volder are with the Positron Tomography Laboratory, University of Louvain, 2 Chemin du Cyclotron, Louvain-la-Neuve B-1348, Belgium.
G. Cosnard is with the Department of Radiology and Medical Imaging, University of Louvain, Brussels B-1200, Belgium.
Publisher Item Identifier: S 0278-0062(99)03470-1.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to express great thanks to Dr. Y. Tanno of the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, and Prof. T. Inuma of the Saitama Institute of Technology, Saitama, for their valuable advice and discussions related to this study. A part of the experiments in this study were performed by S. Hashimoto and other students at the Kobatake Laboratory.

REFERENCES

- [1] Y. Wu, M. L. Giger, K. Doi, C. J. Vyborny, R. A. Schmidt, and C. Metz, "Artificial neural networks in mammography: Application to decision making in the diagnosis of breast cancer," *Radiology*, vol. 187, no. 1, pp. 81–87, 1993.
- [2] F. F. Yin, M. L. Giger, K. Doi, and C. J. Vyborny, "Computerized detection of masses in digital mammograms: Analysis of bilateral-subtraction images," *Med. Phys.*, vol. 18, pp. 955–963, 1991.
- [3] —, "Computerized detection of masses in digital mammograms: Automated alignment of breast images and its effect on bilateral-subtraction technique," *Med. Phys.*, vol. 21, pp. 445–452, 1994.
- [4] S. M. Lai, X. Li, and W. F. Bischof, "On techniques for detecting circumscribed masses in mammograms," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 8, pp. 377–386, Oct. 1989.
- [5] K. Masumoto, H. R. Jin, and H. Kobatake, "Detection method of malignant tumors in DR images—Lris filter," *Trans. Elec. Inform. Commun. Eng.*, vol. J75-D-1, no. 3, pp. 663–670, 1992 (in Japanese).
- [6] H. Kobatake and M. Nankami, "Adaptive filter to detect rounded convex regions: Lris filter," in *Proc. Int. Conf. Pattern Rec.*, vol. II, pp. 340–344, 1990.
- [7] H. Kobatake, M. Nankami, S. Nawano, N. Nakajima, and H. Takeo, "Accurate detection of malignant tumors on mammogram," in *Proc. CAR 96*, 1996, pp. 1070–1081.
- [8] H. Kobatake and S. Hashimoto, "Convergence index filter for vector field," *IEEE Trans. Image Processing*, to be published.
- [9] C. Krimm, B. J. O'Loughlin, and J. Sklansky, "Automatic detection of suspicious abnormalities in breast radiographs," in A. Klinger, K. S. Fu, and T. L. Kunii, Eds., *Data Structures, Computer Graphics, and Pattern Recognition*. New York: Academic, 1975, pp. 427–447.
- [10] W. Hand, J. L. Semmlow, L. V. Akerman, and F. S. Alcorn, "Computer screening of xeromammograms: A technique for defining suspicious

- areas of the breast," *Comput. Biomed. Res.*, vol. 12, pp. 445–460, 1979.
- [11] D. Brakovic, X. M. Luo, and P. Brakovic, "An approach to automatic detection of tumors in mammograms," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 9, pp. 233–241, Aug. 1990.
- [12] C. B. Caldwell, S. J. Stapleton, D. W. Holdsworth, et al., "Characterization of mammographic parenchymal pattern by fractal dimension," *Phys. Med. Biol.*, vol. 35, pp. 235–247, 1990.
- [13] H. Kobatake, Y. Yoshinaga, and M. Nankami, "Automatic detection of malignant tumors on mammogram," in *Proc. Int. Conf. Image Processing*, vol. I, pp. 407–410, 1994.
- [14] H. R. Jin and H. Kobatake, "Automatic detection of malignant tumors on mammograms," *Trans. Elec. Inform. Commun. Eng.*, vol. J76-D-1, pp. 238–255, 1993 (in Japanese).
- [15] T. Matsubara, H. Fujita, T. Endo, et al., "Development of a high-speed processing algorithm for mass detection based on thresholding technique in mammograms," *Med. Imag. Technol.*, vol. 15, pp. 1–13, 1997 (in Japanese).
- [16] S. L. Ng and W. F. Bischof, "Automated detection and classification of breast tumors," *Comput. Biomed. Res.*, vol. 25, pp. 218–237, 1992.
- [17] H. Kobatake and Y. Yoshinaga, "Detection of spicules on mammograms based on skeleton analysis," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 15, pp. 235–245, Aug. 1996.
- [18] G. M. te Brake and N. Karssemeijer, "Detection of stellate breast abnormalities," in K. Doi, M. L. Giger, R. M. Nishikawa, and R. A. Schmidt, Eds., *Digital Mammography 96*. Amsterdam: The Netherlands: Elsevier, 1996, pp. 341–346.
- [19] M. Zhang, M. L. Giger, C. J. Vyborny, and K. Doi, "Mammographic texture analysis for the detection of spiculated lesions," in K. Doi, M. L. Giger, R. M. Nishikawa, and R. A. Schmidt, Eds., *Digital Mammography 96*. Amsterdam: The Netherlands: Elsevier, 1996, pp. 347–350.
- [20] L. Miller and N. Ramsey, "The detection of malignant masses by nonlinear multivariate analysis," in K. Doi, M. L. Giger, R. M. Nishikawa, and R. A. Schmidt, Eds., *Digital Mammography 96*. Amsterdam: The Netherlands: Elsevier, 1996, pp. 335–340.
- [21] S. C. B. Lo, H. P. Chan, J. S. Li, et al., "Artificial convolution neural network for medical image pattern recognition," *Neural Networks*, vol. 8, no. 7/8, pp. 1201–1214, 1995.
- [22] M. Kassi, A. Wilkin, and D. Terzopoulos, "SNAKES: Active contour models," in *Proc. Int. Conf. CVPR*, 1987, pp. 259–268.
- [23] R. M. Haralick, et al., "Textural features for image classification," *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern.*, vol. 3, pp. 610–621, Dec. 1973.
- [24] The Database Committee of The Society of CADM, Ed., "Mammography database," *Soc. CADM*, 1995.